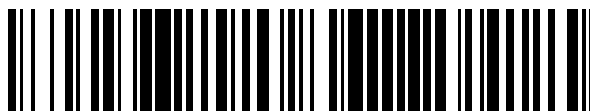


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 456 667**

51 Int. Cl.:

C07D 209/52 (2006.01)

C07C 271/22 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2001 E 05005368 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2014 EP 1559710**

54 Título: **Inhibidores de dipeptidil peptidasa IV basados en pirrolidina condensada con ciclopropilo, procedimiento de preparación y uso de los mismos**

30 Prioridad:

10.03.2000 US 188555 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

23.04.2014

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
LAWRENCEVILLE-PRINCETON ROAD P.O. BOX
4000
PRINCETON NJ 08543-4000, US**

72 Inventor/es:

**ROBL, JEFFREY A.;
SULSKY, RICHARD B.;
AUGERI, DAVID J.;
MAGNIN, DAVID R.;
HAMANN, LAWRENCE G. y
BETEBENNER, DAVID A.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 456 667 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de dipeptidil peptidasa IV basados en pirrolidina condensada con ciclopropilo, procedimiento de preparación y uso de los mismos

5 La presente invención se refiere a inhibidores basados en pirrolidina condensada con ciclopropilo de la dipeptidil peptidasa IV (DP-4), y a un procedimiento para tratar la diabetes, especialmente la diabetes de tipo II, así como la hiperglucemia, el síndrome X, las complicaciones de la diabetes, la hiperinsulinemia, la obesidad, la aterosclerosis y enfermedades relacionadas, así como diversas enfermedades inmunomoduladoras y enfermedad intestinal inflamatoria crónica, empleando tales pirrolidinas condensadas con ciclopropilo solas o junto con otro agente antidiabético y/o agente terapéutico de otro tipo.

10 La dipeptidil peptidasa IV (DP-4) es una serina aminodipeptidasa no clásica unida a la membrana que se encuentra en una diversidad de tejidos (intestino, hígado, pulmón, riñón) así como en los linfocitos T en circulación (donde la enzima se conoce como CD-26). Es responsable de la escisión metabólica de ciertos péptidos endógenos (GLP-1(7-36), glucagón) *in vivo* y ha demostrado actividad proteolítica contra una diversidad de otros péptidos (GHRH, NPY, GLP-2, VIP) *in vitro*.

15 GLP-1(7-36) es un péptido de 29 aminoácidos derivado del procesamiento postraduccion del proglucagón en el intestino delgado. GLP-1(7-36) tiene múltiples acciones *in vivo* incluyendo la estimulación de la secreción de insulina, inhibición de la secreción de glucagón, estimulación de la saciedad y ralentización del vaciado gástrico. Basándose en su perfil fisiológico, se espera que las acciones de GLP-1(7-36) sean beneficiosas en la prevención y tratamiento de la diabetes de tipo II y potencialmente de la obesidad. Para respaldar esta afirmación, la administración exógena de GLP-1(7-36) (infusión continua) en pacientes diabéticos ha demostrado ser eficaz en esta población de pacientes. Desafortunadamente, GLP-1(7-36) se degrada rápidamente *in vivo* y se ha demostrado que tiene una semivida corta *in vivo* ($t_{1/2} \approx 1,5$ min). Basándose en un estudio de ratones KO DP-4 criados genéticamente y en estudios *in vivo/in vitro* con inhibidores selectivos de DP-4, DP-4 ha demostrado ser la primera enzima de degradación de GLP-1 (7-36) *in vivo*. GLP-1 (7-36) se degrada por DP-4 de forma eficaz para dar GLP-1(9-36), que según se ha especulado actúa como un antagonista fisiológico de GLP-1(7-36). Por lo tanto, la inhibición de DP-4 *in vivo* debería potenciar los niveles endógenos de GLP-1(7-36) y atenuar la formación de su antagonista GLP-1(9-36) y de esta manera servir para mejorar la afección diabética.

30 El documento US 6.011.155 divulga N-(glicil N'-sustituido)-2-cianopirrolidinas que inhiben la actividad de la DPP-IV (dipeptidilpeptidasa IV) para us como productos farmacéuticos en la inhibición de la DPP-IV y en el tratamiento de afecciones mediadas por DPO-IV, tales como diabetes mellitus no insulino dependiente, artritis, obesidad, osteoporosis y otras afecciones de tolerancia alterada a la glucosa.

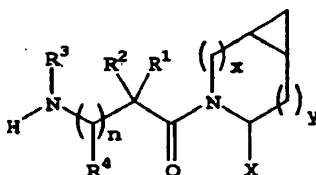
35 El documento WO 99/47545 A2 se refiere a compuestos obtenidos a partir de tripéptidos que son inhibidores de la caspasa, en particular inhibidores de la enzima convertidora de interleucina-1 β . Estos compuestos son útiles en el tratamiento de afecciones tales como enfermedades inflamatorias, enfermedad autoinmunitaria, trastorno óseo destructivo, trastorno proliferativo, enfermedad infecciosa y enfermedades degenerativas.

40 El documento 99/67279 A1 se refiere a compuestos de inhibidores inestables de la dipeptidil peptidasa IV (DP IV), que comprenden la fórmula general A-B-C, en la que A representa un aminoácido, B representa el enlace químico entre A y C o un aminoácido, y C representa un inhibidor inestable de la DP IV. Dichos compuestos se usan para tratar la tolerancia alterada a la glucosa, glucosuria, hiperlipidemias, acidosis metabólica, diabetes mellitas, neuropatía diabética, nefropatía y enfermedades secundarias en mamíferos causadas por la diabetes mellitas.

El documento EP 0 219 782 A2 divulga inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y agentes que contienen estos compuestos para tratar la aterosclerosis, las trombosis y/o las enfermedades de vasos periféricos.

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos basados en pirrolidina condensada con ciclopropilo que inhiben DP-4 y tienen la estructura

I



45 en la que x es 0 o 1 e y es 0 o 1, con la condición de que

x = 1 cuando y = 0 y

x = 0 cuando y = 1; y en la que

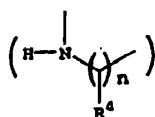
n es 0 o 1;

50 X es H;

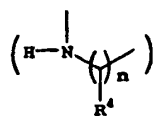
R¹, R², R³ y R⁴ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, bicicloalquilo, tricicloalquilo, alquilcicloalquilo, hidroxialquilo, hidroxialquilcicloalquilo,

hidroxicicloalquilo, hidroxibicicloalquilo, hidroxitricicloalquilo, bicicloalquilalquilo, alquiltioalquilo, arilalquiltioalquilo, cicloalquenilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo y cicloheteroalquilalquilo, todos opcionalmente sustituidos a través de átomos de carbono disponibles con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos seleccionados entre hidrógeno, halo, alquilo, polihaloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, polihaloalcoxi, alcoxicarbonilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, policicloalquilo, heteroarilamino, arilamino, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, ciano, amino, amino sustituido, alquilamino, dialquilamino, tiol, alquiltio, alquilcarbonilo, acilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquinilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alquilsulfonilamino, alquilaminocarbonilamino, alcoxicarbonilamino, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilsulfinito, sulfonamido o sulfonilo;

5 y R^1 y R^3 pueden tomarse opcionalmente juntos para formar $-(CR^5R^6)_m-$ donde m es de 2 a 6, y R^5 y R^6 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidroxilo, alcoxi, ciano, H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, halo, amino, amino sustituido, cicloheteroalquilalquilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, ariloxicarbonilamino, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo o alquilaminocarbonilamino, o R^1 y R^4 pueden tomarse
10 y R^1 y R^3 pueden tomarse opcionalmente juntos para formar $-(CR^5R^6)_m-$ donde m es de 2 a 6, y R^5 y R^6 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidroxilo, alcoxi, ciano, H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, halo, amino, amino sustituido, cicloheteroalquilalquilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, ariloxicarbonilamino, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo o alquilaminocarbonilamino, u opcionalmente R^1 y R^3 junto con
15 y R^1 y R^3 pueden tomarse opcionalmente juntos para formar $-(CR^5R^6)_m-$ donde m es de 2 a 6, y R^5 y R^6 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidroxilo, alcoxi, ciano, H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, halo, amino, amino sustituido, cicloheteroalquilalquilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, ariloxicarbonilamino, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo o alquilaminocarbonilamino, u opcionalmente R^1 y R^3 junto con



20 de un anillo de 5 a 7 miembros que contiene un total de 2 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO o SO₂; u opcionalmente R^1 y R^3 junto con



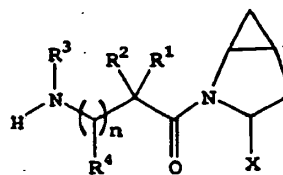
25 forman un anillo cicloheteroalquilo de 4 a 8 miembros en el que el anillo cicloheteroalquilo tiene un anillo arilo opcional condensado con él o un anillo cicloalquilo de 3 a 7 miembros opcional condensado con él

con la condición de que cuando x es 1 e y es 0, n es 0 y uno de R^1 y R^2 es H y el otro es metilo, por tanto R^3 es distinto a piridi-2-ilo;

e incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y todos los estereoisómeros de los mismos.

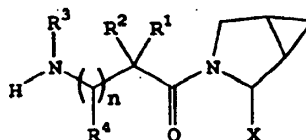
Por lo tanto, los compuestos de fórmula I de la invención incluyen las siguientes estructuras

IA



30

IB



35

Además, de acuerdo con la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de estructura I (que inhibe la DP 4) para la fabricación de un medicamento para tratar la diabetes, especialmente la diabetes de tipo II, así como alteraciones de la homeostasis de la glucosa, tolerancia alterada a la glucosa, infertilidad, síndrome de ovario poliquístico, trastornos del crecimiento, debilidad, artritis, rechazo de aloinjertos en trasplantes, enfermedades autoinmunes (tales como escleroderma y esclerosis múltiple), diversas enfermedades inmunomoduladoras (tales como lupus eritematoso o psoriasis), SIDA, enfermedad intestinal (tal como enteritis necrotizante, enfermedad de inclusión de microvellosidades o enfermedad celíaca), síndrome inflamatorio del intestino, atrofia o lesión de la mucosa intestinal inducida por quimioterapia, anorexia nerviosa, osteoporosis, Síndrome X, síndrome dismetabólico,

complicaciones de la diabetes, hiperinsulinemia, obesidad, aterosclerosis y enfermedades relacionadas, así como enfermedad inflamatoria del intestino (tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa).

Las afecciones, enfermedades y males denominados de forma colectiva como "Síndrome X" o Síndrome Metabólico se detallan en Johannsson J. *Clín. Endocrinol. Metab.*, 82, 727-734 (1997).

5 Además, de acuerdo con la presente invención, se proporciona una combinación farmacéutica para tratar la diabetes y enfermedades relacionadas como se han definido anteriormente y se definen en lo sucesivo, así como cualquiera de las otras patologías mencionadas anteriormente, donde va a administrarse una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un compuesto de estructura I y uno, dos, tres o más de otros tipos de agentes antidiabéticos (que pueden emplearse para tratar la diabetes y enfermedades relacionadas) y/o uno, dos, tres o más de otros tipos de agentes terapéuticos a un paciente humano que necesita tratamiento.

La expresión "diabetes y enfermedades relacionadas" se refiere a diabetes de tipo II, diabetes de tipo I, tolerancia alterada a la glucosa, obesidad, hiperglucemia, Síndrome X, síndrome dismetabólico, complicaciones de la diabetes, síndrome dismetabólico e hiperinsulinemia.

15 Las afecciones, enfermedades y males denominados de forma colectiva como "complicaciones de la diabetes" incluyen retinopatía, neuropatía y nefropatía, y otras complicaciones conocidas de la diabetes.

La expresión "otro u otros tipos de agentes terapéuticos", como se emplea en el presente documento, se refiere a uno o más agentes antidiabéticos (distintos de los inhibidores de DP4 de fórmula I), uno o más agentes anti-obesidad y/o uno o más agentes moduladores de lípidos (incluyendo agentes anti-aterosclerosis) y/o uno o más agentes para la infertilidad, uno o más agentes para tratar el síndrome de ovario poliquístico, uno o más agentes para tratar trastornos del crecimiento, uno o más agentes para tratar la debilidad, uno o más agentes para tratar la artritis, uno o más agentes para prevenir el rechazo de aloinjertos en trasplantes, uno o más agentes para tratar enfermedades autoinmunes, uno o más agentes anti-SIDA, uno o más agentes anti-osteoporosis, uno o más agentes para tratar enfermedades inmunomoduladoras, uno o más agentes para tratar enfermedad o síndrome inflamatorio del intestino crónico y/o uno o más agentes para tratar la anorexia nerviosa.

25 La expresión agente "modulador de lípidos", como se emplea en el presente documento, se refiere a agentes que disminuyen el nivel de LDL y/o aumentan el nivel de HDL y/o disminuyen los triglicéridos y/o disminuyen el colesterol total y/u otros mecanismos conocidos para el tratar terapéuticamente trastornos lipídicos.

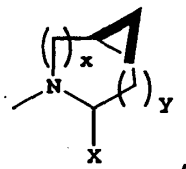
En los usos y combinaciones anteriores de la invención, el compuesto de estructura I se empleará en una proporción en peso con respecto al agente antidiabético o agente terapéutico de otro tipo (dependiendo de su modo de operación) dentro del intervalo de 0,01:1 a 500:1, preferentemente de 0,1:1 a 100:1, más preferentemente de 0,2:1 a 10:1.

Se prefieren compuestos de fórmula I en la que R^3 es H o alquilo, R^1 es H, alquilo, cicloalquilo, bicicloalquilo, tricicloalquilo, alquilcicloalquilo, hidroxialquilo, hidroxitricicloalquilo, Hidroxicicloalquilo, hidroxibicicloalquilo o hidroxialquilcicloalquilo, R^2 es H o alquilo, n es 0, X es CN, x es 0 o 1 e y es 0 o 1.

35 Los más preferidos son los compuestos preferidos de fórmula I como se ha descrito anteriormente, en la que el grupo ciclopropilo condensado se identifica como



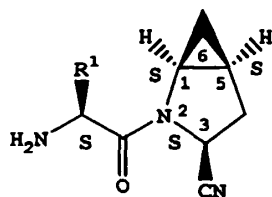
Por lo tanto, los compuestos preferidos de fórmula I de la invención incluirán el resto:



40

En el presente documento se divulgan los siguientes compuestos:

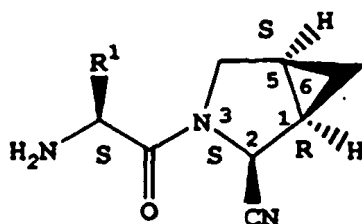
A)



[1S, 2(2S), 3S, 5S]

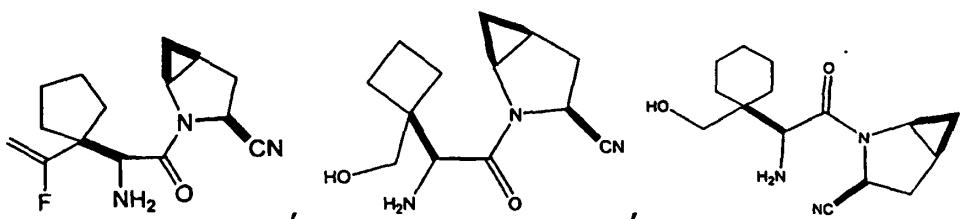
en la que R¹ es alquilo, cicloalquilo, bicicloalquilo, tricicloalquilo, alquilocicloalquilo, hidroxialquilo, hidroxicicloalquilo, hidroxialquilocicloalquilo, hidroxibicicloalquilo o hidroxitricicloalquilo;

5 B)

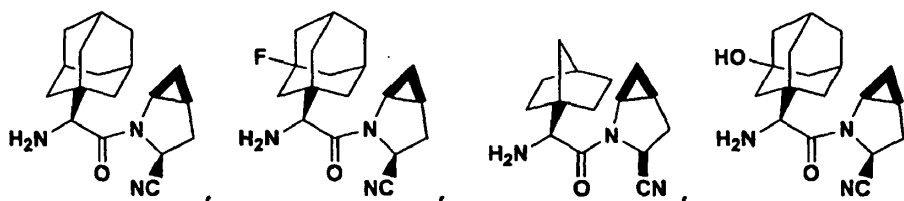


[1R, 2S, 3 (2S), 5S]

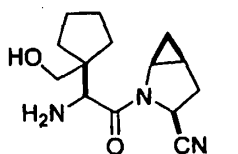
en la que R¹ es alquilo, cicloalquilo, bicicloalquilo, tricicloalquilo, hidroxibicicloalquilo, hidroxitricicloalquilo, alquilocicloalquilo, hidroxialquilo, hidroxicicloalquilo o hidroxialquilocicloalquilo así como los siguientes:



10



y



15 Los compuestos de la estructura I pueden generarse por los procedimientos que se muestran en los siguientes esquemas de reacción y en la descripción de los mismos.

Con respecto al Esquema de Reacción 1, el compuesto 1, en el que PG₁ es un grupo protector de amina común tal como Boc, Cbz o Fmoc y X¹ es H o CO₂R⁹ como se indica a continuación, puede generarse por procedimientos como los descritos en el presente documento o en la bibliografía (por ejemplo, véase Sagnard et al, Tet-Lett., 1995, 36, págs. 3148-3152, Tverezovsky et al, Tetrahedron, 1997, 53, págs. 14773-14792, Hanessian et al, Bioorg. Med.

Chem. Lett., 1998, 8, págs. 2123-2128). La retirada del grupo PG₁ por procedimientos convencionales (por ejemplo, (1) TFA o HCl cuando PG₁ es Boc, o (2) H₂/Pd/C, TMSI cuando PG₁ es Cbz, o (3) Et₂NH cuando PG₁ es (Fmoc) produce la amina libre 2. La amina 2 puede acoplarse a diversos aminoácidos protegidos, tales como 3 (donde PG₂ puede ser cualquiera de los grupos protectores PG₁) usando condiciones de acoplamiento peptídico convencionales (por ejemplo, EDAC/HOAT, *i*-BuCOCOC/TEA, PyBop/NMM), para dar el dipéptido 4 correspondiente. La retirada del grupo protector de amina PG₂ proporciona el compuesto la de la invención en el que X=H.

5

10

15

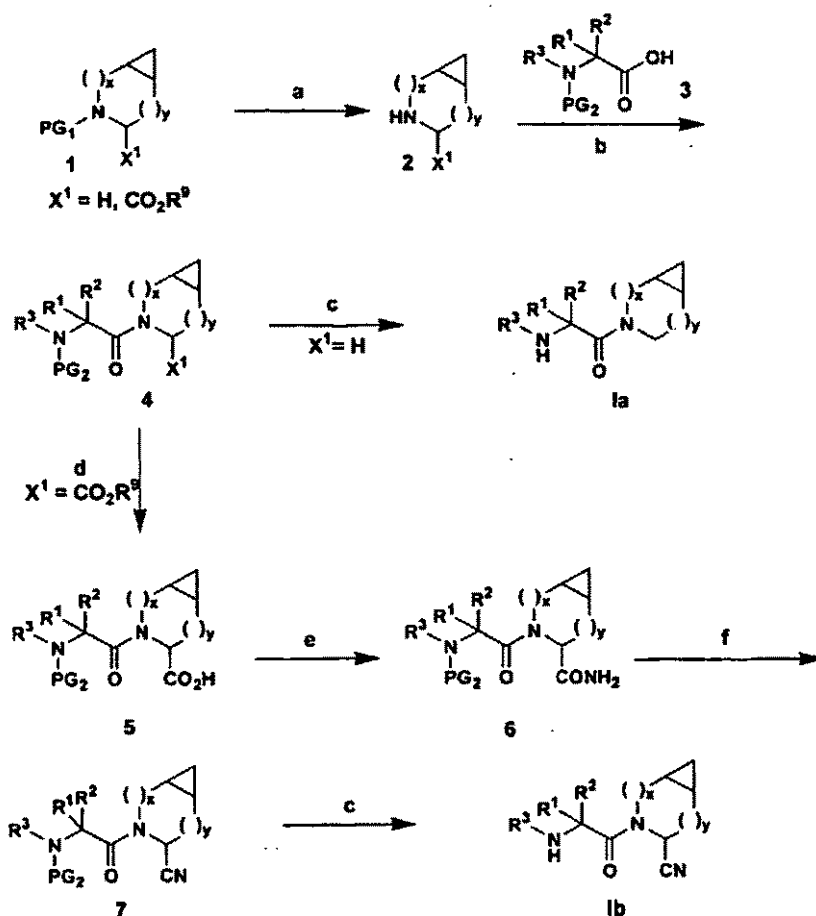
En el caso en el que X¹=CO₂R⁹ (en la que R⁹ son grupos alquilo o aralquilo tales como metilo, etilo, t-butilo o bencilo), el éster puede hidrolizarse en una diversidad de condiciones, por ejemplo con NaOH acuoso en un disolvente adecuado, tal como metanol, THF o dioxano, para proporcionar el ácido 5. La conversión del grupo ácido en la carboxamida primaria, para dar 6, puede realizarse por activación del grupo ácido (por ejemplo, empleando *i*-BuOCOC/TEA o EDAC) seguido de tratamiento con NH₃ o un equivalente de amoníaco en un disolvente tal como dioxano, éter o metanol. La funcionalidad de amida puede convertirse en el grupo nitrilo mediante una diversidad de condiciones convencionales (por ejemplo, POCl₃/piridina/imidazol o cloruro cianúrico/DMF o anhídrido trifluoroacético, THF, piridina) para dar 7. Finalmente, la retirada del grupo protector PG₂ similar al anterior proporciona el compuesto lb (no comprendido en la presente invención).

En una secuencia diferente (Esquema 2), el compuesto 1 en el que X¹ es CO₂R⁹ puede saponificarse para dar el ácido y posteriormente amidarse como se ha descrito anteriormente para dar la amida 8. La retirada del grupo PG₁ seguido de acoplamiento peptídico con 3 produce el compuesto 6, un intermedio en la síntesis de lb.

20

Como alternativa, el grupo carboxamida de 8 puede convertirse en el nitrilo como se ha descrito anteriormente para dar el compuesto 9. La desprotección de PG₁ produce 10 que puede someterse a condiciones de acoplamiento peptídico convencionales, para dar 7, un intermedio en la síntesis de lb. El compuesto 10 también puede generarse por oxidación de la amina 2 (por ejemplo, NCS) seguido de hidrólisis y posterior tratamiento con cianuro. El compuesto 10 puede obtenerse en forma de una mezcla de estereoisómeros o como un solo isómero/diastereómero que puede epimerizarse (empleando procedimientos convencionales), para dar una mezcla de estereoisómeros.

Esquema 1

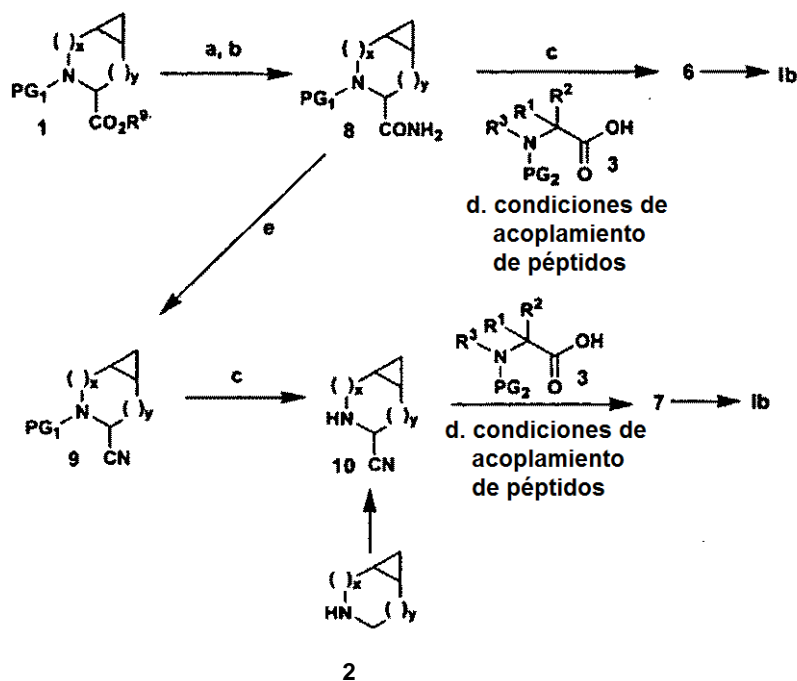


25

a. PG₁ = Boc, TFA o HCl; PG₁ = Cbz, H₂/Pd/C o TMSI; PG₁ = Fmoc, Et₂NH b. EDAC, HOBT, DMF o *i*-BuOCOC/TEA o PyBop, NMM c. PG₂ = PG₁, (véanse las condiciones para a) d. LiOH o NaOH, MeOH o THF/H₂O o

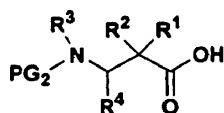
dioxano e. *i*-BuOCOCI/NMM o *i*-BuOCOCI/TEA o EDAC, después NH₃ en dioxano o Et₂O f. POCl₃, piridina, imidazol o cloruro cianúrico, DMF o TFAA, THF, piridina

Esquema 2



- 5 a. LiOH o NaOH en MeOH o THF/H₂O o dioxano b. *i*-BuOCOCI/NMM o *i*-BuOCOCI/TEA o EDAC, después NH₃ en dioxano o Et₂O c. PG₁ = Boc, TFA o HCl; PG₁ = Cbz, H₂/Pd/C o TMSI; PG₁ = Fmoc, Et₂NH d. EDAC, HOBT, DMF o *i*-BuOCOCI/TEA o PyBop, NMM e. POCl₃, piridina, imidazol o cloruro cianúrico, DMF.

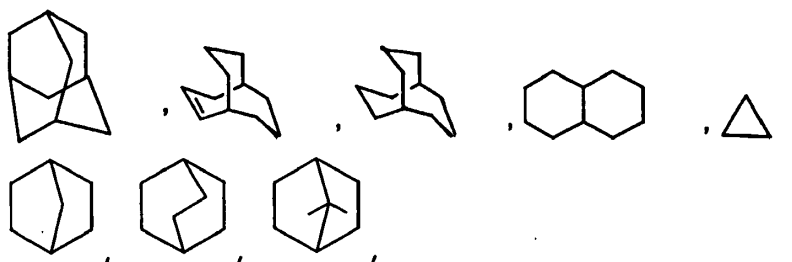
De una manera similar, β-aminoácidos tales como



- 10 pueden acoplarse con 2, la amina libre de 8 ó 10 para dar las amidas correspondientes que pueden convertirse en los derivados de β-aminoácidos del compuesto la o Ib siguiendo la misma química.

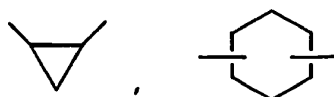
A menos que se indique en contra, el término "alquilo inferior", "alquilo" o "alk", como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, incluye hidrocarburos de cadena lineal o ramificada, que contienen de 1 a 20 carbonos, preferentemente de 1 a 10 carbonos, más preferentemente de 1 a 8 carbonos, en la cadena normal, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *t*-butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetil-pentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, los diversos isómeros de cadena ramificada de los mismos, y similares, así como grupos tales como los que incluyen de 1 a 4 sustituyentes, tales como halo, por ejemplo F, Br, Cl o I o CF₃, alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, aril(arilo) o diarilo, arilalquilo, arilalquiloxi, alqueno, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, amino, hidroxilo, hidroxialquilo, acilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, alquiltio, arilalquiltio, ariloxiarilo, alquilamido, alcanoilamino, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, haloalquilo, trihaloalquilo y/o alquiltio.

A menos que se indique otra cosa, el término "cicloalquilo", como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, incluye grupos de hidrocarburo cíclicos, saturados o parcialmente insaturados (que contienen 1 ó 2 dobles enlaces), que contienen de 1 a 3 anillos, incluyendo alquilo monocíclico, alquilo bicíclico (o bicicloalquilo) y alquilo tricíclico (tricicloalquilo), que contienen un total de 3 a 20 carbonos que forman el anillo, preferentemente de 3 a 10 carbonos que forman el anillo, y que pueden estar condensados con 1 ó 2 anillos aromáticos como se ha descrito para arilo, incluyendo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo y ciclododecilo, ciclohexenilo, adamantilo,



pudiendo estar cualquiera de estos grupos opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes tales como halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, arilo, ariloxi, arilalquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, alquilamido, alcanoilamino, oxo, acilo, arilcarbonilamino, amino, nitro, ciano, tiol y/o alquiltio y/o cualquiera de los sustituyentes para alquilo.

- 5 El término "cicloalqueno", como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a hidrocarburos cíclicos que contienen de 3 a 12 carbonos, preferentemente de 5 a 10 carbonos y 1 ó 2 dobles enlaces. Los grupos cicloalqueno ejemplares incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclohexadienilo y cicloheptadienilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha definido para cicloalquilo.
- 10 El término "cicloalqueno", como se emplea en el presente documento, se refiere a un grupo "cicloalquilo" que incluye enlaces libres y por lo tanto es un grupo de unión, tal como



y similares, y puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido para "cicloalquilo".

- 15 El término "alcanoílo", como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a alquilo unido a un grupo carbonilo.

A menos que se indique otra cosa, la expresión "alqueno inferior" o el término "alqueno", como se usa en el presente documento, por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos, preferentemente de 2 a 12 carbonos y más preferentemente de 1 a 8 carbonos en la cadena normal, que incluyen de uno a seis dobles enlaces en la cadena normal, tales como vinilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 4-pentenilo, 3-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 3-octenilo, 3-nonenilo, 4-decenilo, 3-undecenilo, 4-dodecenilo, 4,8,12-tetradecatrienilo y similares, y que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes, concretamente halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, hidroxilo, heteroarilo, cicloheteroalquilo, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonil-amino, nitro, ciano, tiol, alquiltio y/o cualquiera de los sustituyentes de alquilo indicados en el presente documento.

25 A menos que se indique otra cosa, la expresión "alquino inferior" o el término "alquino", como se usa en el presente documento, por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 20 carbonos, preferentemente de 2 a 12 carbonos y más preferentemente de 2 a 8 carbonos en la cadena normal, que incluyen un triple enlace en la cadena normal, tales como 2-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 4-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 2-heptinilo, 3-heptinilo, 4-heptinilo, 3-octinilo, 3-noninilo, 4-decinilo, 3-undecinilo, 4-dodecinilo y similares, y que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 4 sustituyentes, concretamente, halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, amino, heteroarilo, cicloheteroalquilo, hidroxilo, alcanoilamino, alquilamido, arilcarbonilamino, nitro, ciano, tiol, y/o alquiltio, y/o cualquiera de los sustituyentes de alquilo indicados en el presente documento.

35 Las expresiones "arilalqueno" y "arilalquino" como se usan solas o como parte de otro grupo, se refieren a grupos alqueno y alquino como se han descrito anteriormente que tienen un sustituyente arilo.

Cuando los grupos alquilo que se han definido anteriormente tienen enlaces sencillos para unirse a otros grupos en dos átomos de carbono diferentes, se denominan grupos "alqueno" y pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente para "alquilo".

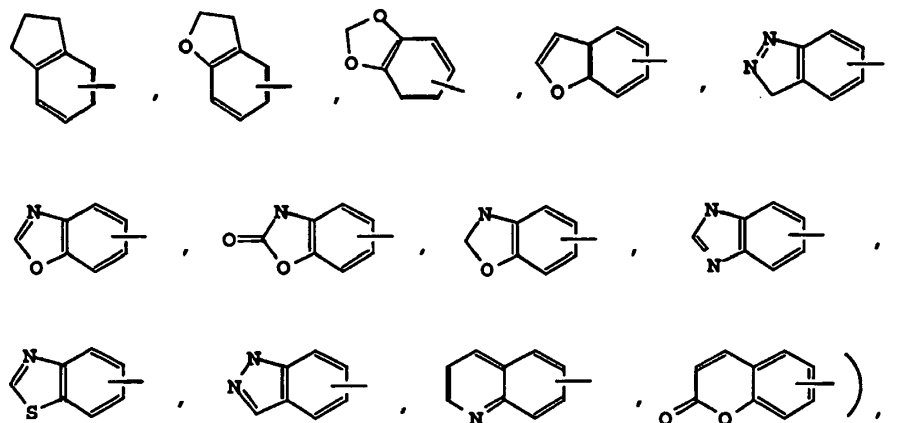
40 Cuando los grupos alqueno que se han definido anteriormente y los grupos alquino que se han definido anteriormente, respectivamente, tienen enlaces sencillos para unirse a dos átomos de carbono diferentes, se denominan "grupos alqueno" y "grupos alquino", respectivamente, y pueden estar opcionalmente sustituidos como se ha definido anteriormente para "alqueno" y "alquino".

El término "halógeno" o "halo", como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo así como a CF_3 , prefiriéndose cloro o flúor.

45 La expresión "ión metálico" se refiere a iones de metales alcalinos tales como sodio, potasio o litio, y a iones de metales alcalinotérreos, tales como magnesio y calcio, así como cinc y aluminio.

A menos que se indique otra cosa, el término "arilo", como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a grupos aromáticos monocíclicos y bicíclicos que contienen de 6 a 10 carbonos en la porción del anillo (tales como fenilo o naftilo, incluyendo 1-naftilo y 2-naftilo) y pueden incluir opcionalmente de uno a tres anillos adicionales condensados con un anillo carbocíclico o un anillo heterocíclico (tales como anillos arilo, cicloalquilo, heteroarilo o cicloheteroalquilo, por ejemplo

5



y pueden estar opcionalmente sustituidos a través de átomos de carbono disponibles con 1, 2 o 3 grupos seleccionados entre hidrógeno, halo, haloalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquenoilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquinoilo, cicloalquilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilalcoxi, ariltio, arilazo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenoilo, heteroarilheteroarilo, heteroariloxi, hidroxilo, nitro, ciano, amino, amino sustituido donde el amino incluye 1 ó 2 sustituyentes (que son alquilo, arilo o cualquiera de los otros compuestos de arilo mencionados en las definiciones), tiol, alquiltio, ariltio, heteroariltio, ariltioalquilo, alcoxiariltio, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcocarbonilo, aminocarbonilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, arilsulfinoilo, arilsulfinalquilo, arilsulfonilamino o arilsulfonaminocarbonilo y/o cualquiera de los sustituyentes de alquilo indicados en el presente documento.

10

15

A menos que se indique otra cosa, el término "alcoxi inferior", "alcoxi", "ariloxi" o "aralcoxi", como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, incluye cualquiera de los grupos alquilo, aralquilo o arilo anteriores unido a un átomo de oxígeno.

20

A menos que se indique otra cosa, el término "amino sustituido", como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a amino sustituido con uno o dos sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, tales como alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo o tioalquilo. Estos sustituyentes pueden estar sustituidos además con cualquiera de los grupos R¹ o sustituyentes para R¹ que se han indicado anteriormente. Además, los sustituyentes amino pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 4-morfolinilo, 4-tiamorfolinilo, 1-piperazinilo, 4-alquil-1-piperazinilo, 4-arilalquil-1-piperazinilo, 4-diarilalquil-1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo o 1-azepinilo, opcionalmente sustituido con alquilo, alcoxi, alquiltio, halo, trifluorometilo o hidroxilo.

25

30

A menos que se indique otra cosa, el término "alquiltio inferior", "alquiltio", "ariltio" o "aralquiltio", como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, incluye cualquiera de los grupos alquilo, aralquilo o arilo anteriores unido a un átomo de azufre.

35

A menos que se indique otra cosa, el término "alquilamino inferior", "alquilamino", "arilamino" o "arilalquilamino", como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, incluye cualquiera de los grupos alquilo, arilo o arilalquilo anteriores unido a un átomo de nitrógeno.

A menos que se indique otra cosa, el término "acilo", como se emplea en el presente documento, por sí mismo o como parte de otro grupo, como se ha definido en el presente documento, se refiere a un radical orgánico unido a un grupo carbonilo;

40



ejemplos de grupos acilo incluyen cualquiera de los grupos R¹ unido a un carbonilo, tal como alcanóilo, alquenoóilo, aroílo, aralcanóilo, heteroaróilo, cicloalcanóilo, cicloheteroalcanóilo y similares.

45

A menos que se indique otra cosa, el término "cicloheteroalquilo", como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un anillo saturado o parcialmente insaturado de 5, 6 ó 7 miembros que incluye de 1 a 2 heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno y/o azufre, unido a través de un átomo de carbono o un heteroátomo, donde sea posible, opcionalmente mediante el enlazador (CH₂)_r (en el que r es 1, 2 o 3), tal como:

El término "heteroarilalquilo" o "heteroarilalquenilo", como se usa en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo heteroarilo como se ha definido anteriormente unido a través de un átomo de C o un heteroátomo a una cadena $-(CH_2)_n-$, alquileo o alquenileo como se ha definido anteriormente.

5 El término "polihaloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo "alquilo" como se ha definido anteriormente que incluye de 2 a 9, preferentemente de 2 a 5, sustituyentes halo, tales como F o Cl, preferentemente F, tales como CF_3CH_2 , CF_3 o $CF_3CF_2CH_2$.

El término "polihaloalcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo "alcoxi" o "alquiloxi" como se ha definido anteriormente, que incluye de 2 a 9, preferentemente de 2 a 5, sustituyentes halo, tales como F o Cl, preferentemente F, tales como CF_3CH_2O , CF_3O o $CF_3CF_2CH_2O$.

10 Se incluyen todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, en mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono incluyendo todos y cada uno de los sustituyentes R. Por consiguiente, los compuestos de fórmula I pueden existir en formas enantiomérica o diastereomérica o en mezclas de las mismas. Los procedimientos para su preparación pueden utilizar racematos, enantiómeros o diastereómeros como materiales de partida. Cuando se preparan productos diastereoméricos o enantioméricos, éstos pueden separarse por procedimientos convencionales, por ejemplo, cromatografía o cristalización fraccionada.

15 Cuando se desee, los compuestos de estructura I pueden usarse junto con uno o más de otros tipos de agentes antidiabéticos (empleados para tratar la diabetes y enfermedades relacionadas) y/o uno o más de otros tipos de agentes terapéuticos que pueden administrarse por vía oral en la misma forma de dosificación, en una forma de dosificación oral separada o por inyección.

20 El otro tipo de agente antidiabético que puede emplearse opcionalmente junto con el inhibidor de DP4 de fórmula I puede ser 1, 2, 3 o más agentes antidiabéticos o agentes antihiperoglucemiantes, incluyendo secretagogos de insulina o sensibilizadores a la insulina, u otros agentes antidiabéticos que tienen preferentemente un mecanismo de acción diferente de la inhibición de DP4 y que pueden incluir biguanidas, sulfonil ureas, inhibidores de glucosidasa, agonistas de PPAR γ tales como tiazolidinadonas, inhibidores de SGLT2, agonistas duales de PPAR α/γ , inhibidores de $\alpha P2$, inhibidores de la glucógeno fosforilasa, inhibidores de productos finales de glicosilación avanzada (AGE y/o meglitinidas, así como insulina y/o péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) o miméticos de los mismos.

25 Se cree que el uso de los compuestos de estructura I junto con 1, 2, 3 o más de otros agentes antidiabéticos produce resultados antihiperoglucemiantes mayores que los que se pueden conseguir con cada uno de estos medicamentos solos y mayores que los efectos antihiperoglucemiantes aditivos combinados producidos por estos medicamentos.

30 El otro agente antidiabético puede ser un agente antihiperoglucemiante oral, preferentemente una biguanida tal como metformina o fenformina o sales de las mismas, preferentemente metformina HCl.

35 Cuando el otro agente antidiabético es una biguanida, los compuestos de estructura I se emplearán en una proporción en peso con respecto a la biguanida dentro del intervalo de 0,01:1 a 100:1, preferentemente de 0,1:1 a 5:1.

40 El otro agente antidiabético también puede ser preferentemente una sulfonil urea, tal como gliburida (también conocida como glibenclamida), glimepirida (descrita en la Patente de Estados Unidos N° 4.379.785), glipizida, gliclazida o clorpropamida, otras sulfonilureas conocidas u otros agentes antihiperoglucemiantes que actúan en el canal dependiente de ATP de las células β , prefiriéndose la gliburida y glipizida, que pueden administrarse en la misma o en formas de dosificación oral separadas.

Los compuestos de estructura I se emplearán en una proporción en peso con respecto a la sulfonil urea en el intervalo de 0,01:1 a 100:1, preferentemente de 0,05:1 a 5:1.

45 El agente antidiabético oral también puede ser una acarbosa (descrita en la Patente de Estados Unidos N° 4.904.769) o miglitol (descrito en la Patente de Estados Unidos N° 4.639.436), que pueden administrarse en la misma o en formas de dosificación oral separadas.

Los compuestos de estructura I se emplearán en una proporción en peso con respecto al inhibidor de glucosidasa dentro del intervalo de 0,01:1 a 100:1, preferentemente de 0,2:1 a 50:1.

50 Los compuestos de estructura I pueden emplearse junto con un agonista de PPAR γ tal como un agente antidiabético oral de tiazolidinadiona u otros sensibilizadores a la insulina (que tienen un efecto sensibilizador a la insulina en pacientes con NIDDM) tales como troglitazona (Warner-Lambert's Rezulin[®], descrita en la Patente de Estados Unidos N° 4.572.912), rosiglitazona (SKB), pioglitazona (Takeda), MCC-555 de Mitsubishi (descrito en la Patente de Estados Unidos N° 5.594.016), GL-262570 de Glaxo-Wellcome, englitazona (CP-68722, Pfizer) o darglitazona (CP-86325, Pfizer, isaglitazone (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-2344 (Dr. Reddy/NN) o YM-440 (Yamanouchi), preferentemente rosiglitazona y pioglitazona.

Los compuestos de estructura I se emplearán en una proporción en peso con respecto a la tiazolidinadiona en una cantidad comprendida dentro del intervalo de 0,01:1 a 100:1, preferentemente de 0,1:1 a 10:1.

La sulfonil urea y la tiazolidinadiona en cantidades menores de aproximadamente 150 mg de agente antidiabético oral pueden incorporarse en un solo comprimido con los compuestos de estructura I.

60 Los compuestos de estructura I también pueden emplearse junto con un agente antihiperoglucemiante tal como insulina o con el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) tal como amida de GLP-1(1-36), amida de GLP-1(7-36), GLP-

1(7-37) (como se describe en la Patente de Estados Unidos Nº 5.614.492 para Habener), o un mimético de GLP-1 tal como AC2993 o Exendin-4 (Amylin) y LY-315902 o LY-307167 (Lilly) y NN2211 (Novo-Nordisk), que pueden administrarse por inyección, mediante dispositivos intranasales, transdérmicos o bucales.

5 Cuando están presentes, la metformina, las sulfonil ureas tales como gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamida y gliclazida y los inhibidores de glucosidasa acarbosa o miglitol o insulina (inyectable, pulmonar, bucal u oral) pueden emplearse en formulaciones como se ha descrito anteriormente y en cantidades y dosificaciones como las indicadas en la Physician's Desk Reference (PDR).

10 Cuando está presente, la metformina o una sal de la misma puede emplearse en cantidades comprendidas dentro del intervalo de aproximadamente 500 a aproximadamente 2000 mg al día que pueden administrarse en dosis unitarias o divididas de una a cuatro veces al día.

15 Cuando está presente, el agente antidiabético de tiazolidinadiona puede emplearse en cantidades comprendidas dentro del intervalo de 0,01 a 2000 mg/día que pueden administrarse en dosis unitarias o divididas de una a cuatro veces al día.

15 Cuando está presente, la insulina puede emplearse en formulaciones, cantidades y dosificaciones como las indicadas por la Physician's Desk Reference.

20 Cuando están presentes, los péptidos GLP-1 pueden administrarse en formulaciones bucales orales, por administración nasal (por ejemplo, pulverización para inhalación) o por vía parenteral, como se describe en las Patentes de Estados Unidos Nº 5.346.701 (TheraTech), 5.614.492 y 5.631.224.

20 El otro agente antidiabético también puede ser un agonista dual de PPAR α/γ tal como AR-HO39242 (Astra/Zeneca), GW-409544 (Glaxo-Wellcome), KRP297 (Kyorin Merck) así como los descritos por Murakami et al, "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation - Activated Receptor Alpha (PPAR alfa) and PPAR gamma. Effect on PPAR alfa Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes 47, 1841-1847 (1998), y en la solicitud de Estados Unidos con Nº de serie 09/664.598, presentada el 18 de septiembre de 2000, (expediente de agente LA29NP), empleando dosificaciones como las indicadas en ese documento, donde se prefieren los compuestos designados como preferidos para su uso en el presente documento.

25 El otro agente antidiabético puede ser un inhibidor de SGLT2, tal como los descritos en la solicitud de Estados Unidos con Nº de serie 09/679.027, presentada el 4 de octubre de 2000 (expediente de agente LA49NP), empleando dosificaciones como las indicadas en el presente documento. Se prefieren los compuestos designados como preferidos en la solicitud anterior.

30 El otro agente antidiabético que puede emplearse opcionalmente junto con el inhibidor de DP4 de fórmula I puede ser un inhibidor de $\alpha P2$, tal como los descritos en la solicitud de Estados Unidos con Nº de serie 09/391.053, presentada el 7 de septiembre de 1999, y en la solicitud de Estados Unidos con Nº de serie 09/519.079, presentada el 6 de marzo de 2000 (expediente de agente LA27NP), empleando dosificaciones como las indicadas en el presente documento. Se prefieren los compuestos designados como preferidos en la solicitud anterior.

35 El otro agente antidiabético que puede emplearse opcionalmente junto con el inhibidor de DP4 de fórmula I puede ser un inhibidor de la glucógeno fosforilasa tal como los que se describen en los documentos WO 96/39384, WO 96/39385, EP 978279, WO 2000/47206, WO 99/43663 y en las Patentes de Estados Unidos Nº 5.952.322 y 5.998.463, documentos WO 99/26659 y EP 1041068.

40 La meglitinida que puede emplearse opcionalmente junto con el compuesto de fórmula I de la invención puede ser repaglinida, nateglinida (Novartis) o KAD1229 (PF/Kissei), prefiriéndose repaglinida.

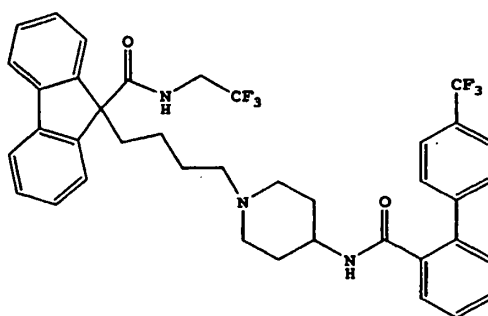
El inhibidor de DP4 de fórmula I se empleará en una proporción en peso con respecto a la meglitinida, agonista de PPAR γ , agonista dual de PPAR α/γ , inhibidor de SGLT2, inhibidor de $\alpha P2$ o inhibidor de glucógeno fosforilasa dentro del intervalo de 0,01:1 a 100:1, preferentemente de 0,1:1 a 10:1.

45 El agente hipolipidémico o agente modulador de lípidos que puede emplearse opcionalmente junto con los compuestos de fórmula I de la invención puede incluir 1, 2, 3 o más inhibidores de MTP, inhibidores de HMG CoA reductasa, inhibidores de la escualeno sintetasa, derivados de ácido fábriico, inhibidores de ACAT, inhibidores de lipoxigenasa, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores del cotransportador ileal de Na^+ /ácidos biliares, reguladores positivos de la actividad de los receptores de LDL, inhibidores de ATP citrato liasa, inhibidores de la proteína de transferencia de éter de colesterol, secuestrantes de ácidos biliares y/o ácido nicotínico y derivados de los mismos.

50 Los inhibidores de MTP empleados en el presente documento incluyen inhibidores de MTP descritos en la Patente de Estados Unidos Nº 5.595.872, Patente de Estados Unidos Nº 5.739.135, Patente de Estados Unidos Nº 5.712.279, Patente de Estados Unidos Nº 5.760.246, Patente de Estados Unidos Nº 5.827.875, Patente de Estados Unidos Nº 5.885.983 y Solicitud de Estados Unidos con Nº de Serie 09/175.180 presentada el 20 de octubre de 1998, actualmente Patente de Estados Unidos Nº 5.962.440. Se prefieren cada uno de los inhibidores de MTP preferidos descritos en cada una de las patentes y solicitudes anteriores.

55 Los inhibidores de MTP más preferidos a emplear de acuerdo con la presente invención incluyen los inhibidores de MTP preferidos indicados en las Patentes de Estados Unidos Nº 5.739.135 y 5.712.279 y en la Patente de Estados Unidos Nº 5.760.246 así como implitapide (Bayer).

60 El inhibidor de MTP más preferido es 9-[4-[4-[[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoil]amino]-1-piperidinil]butil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-9H-fluoreno-9-carboxamida



El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de HMG CoA reductasa que incluye, pero sin limitación, mevastatina y compuestos relacionados como se describe en la Patente de Estados Unidos Nº 3.983.140, lovastatina (mevinolina) y compuestos relacionados como se describe en la Patente de Estados Unidos Nº 4.231.938, pravastatina y compuestos relacionados como se describe en la Patente de Estados Unidos Nº 4.346.227, y simvastatina y compuestos relacionados como se describe en las Patentes de Estados Unidos Nº 4.448.784 y 4.450.171. Otros inhibidores de HMG CoA reductasa que pueden emplearse en el presente documento incluyen: fluvastatina, descrita en la Patente de Estados Unidos Nº 5.354.772, cerivastatina descrita en las Patentes de Estados Unidos Nº 5.006.530 y 5.177.080, atorvastatina, descrita en las Patentes de Estados Unidos Nº 4.681.893, 5.273.995, 5.385.929 y 5.686.104, atavastatina (nisvastatina de Nissan/Sankyo (NK-104)) descrita en la Patente de Estados Unidos Nº 5.011.930 y visastatina de Shionogi-Astra/Zeneca (ZD-4522), descrita en la Patente de Estados Unidos Nº 5.260.440.

Los inhibidores de la escualeno sintetasa adecuados para su uso en el presente documento incluyen α -fosfonosulfonatos descritos en la Patente de Estados Unidos Nº 5.712.396, los descritos por Biller et al, J. Med. Chem., 1988, Vol. 31, Nº 10, págs. 1869-1871, incluyendo (fosfinil-metil)fosfonatos isoprenoides así como otros inhibidores de escualeno sintetasa conocidos, por ejemplo, como se describe en las Patentes de Estados Unidos Nº 4.,871.721 y 4.924.024 y en Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M., y Poulter, C.D., Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996).

Además, otros inhibidores de la escualeno sintetasa adecuados para su uso en el presente documento incluyen los pirofosfatos terpenoides descritos por P. Ortiz de Montellano et al, J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249, el análogo A de farnesil difosfato y análogos de preescualeno pirofosfato (PSQ-PP) como se describe por Corey y Volante, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 1291-1293, fosfinilfosfonatos presentados por McClard, R.W. et al, J.A.C.S., 1987, 109, 5544 y ciclopropanos presentados por Capson, T.L., PhD dissertation, junio, 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, Abstract, Table of Contents, págs. 16, 17, 40-43, 48-51, Summary.

Otros agentes hipolipidémicos adecuados para usar en el presente documento incluyen, sin limitación, derivados de ácido fibrico, tales como fenofibrato, gemfibrozilo, clofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clinofibrato y similares, probucol y compuestos relacionados como se describe en la Patente de Estados Unidos Nº 3.674.836, prefiriéndose probucol y gemfibrozil, secuestrantes de ácidos biliares tales como colestiramina, colestipol y DEAE-Sephadex (Secholex[®], Policexide[®]), así como lipostabil (Rhône-Poulenc), Eisai E-5050 (un derivado de etanolamina N-sustituido), imanixil (HOE-402), tetrahidrolipoestatina (THL), istigmastanilfosforilcolina (SPC, Roche), aminociclodextrina (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (derivado de azuleno), melinamida (Sumitomo), Sandoz 58-035, CL-277.082 y CL-283.546 de American Cyanamid (derivados de urea disustituidos), ácido nicotínico, acipimox, acifran, neomicina, ácido *p*-aminosalicílico, aspirina, derivados de poli(dialilmetilamina) tales como los descritos en la Patente de Estados Unidos Nº 4.759.923, cloruro de poli(dialilmetilamonio) de amina cuaternaria e iones tales como los descritos en la Patente de Estados Unidos número 4.027.009, y otros agentes de disminución de colesterol sérico conocidos.

El otro agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de ACAT como el divulgado en Drugs of the Future 24, 9-15 (1999), (Avasimibe); "The ACAT inhibitor, CI-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi y col, Atherosclerosis (Shannon, Irel). (1998), 137(1), 77-85; "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16(1), 16-30; "RP 73163: a bioavailable alkylsulfanyl-difenilimidazol ACAT inhibitor", Smith, C., y col, Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(1), 47-50; "ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause y col, Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic y col, Curr. Med. Chem. (1994), 1(3), 204-25; "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol o-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol aciltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", Stout y col, Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8 (6), 359-62, o TS-962 (taisho PharmaGeutisal CO. Ltd).

El agente hipolipidémico puede ser un regulador positivo de la actividad del receptor de LD2 tal como MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) y LY295427 (Eli Lilly).

El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor de la absorción de colesterol, preferentemente SCH48461 de Schering-Plough así como los descritos en Atherosclerosis 115, 45-6,3 (1995) y J. Med. Chem. 41, 973 (1998).

El agente hipolipidémico puede ser un inhibidor del cotransportador ileal de Na⁺/ácidos biliares tal como el descrito en *Drugs of the Future*, 24, 425-430 (1999).

El agente modulador de lípidos puede ser un inhibidor de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) tal como CP 529 de Pfizer, 414 (documentos WO/0038722 y EP 818448) y SC-744 y SC-795 de Pharmacia.

- 5 El inhibidor de la ATP-citrato liasa que se puede emplear en la combinación de la invención puede incluir, por ejemplo, los descritos en la Patente de Estados Unidos N° 5.447.954.

Son agentes hipolipidémicos preferidos pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atavastatina y ZD-4522.

- 10 Las cantidades y dosificaciones empleadas serán como se indican en la Physician's Desk Reference y/o en las patentes que se han indicado anteriormente.

Los compuestos de la fórmula I de la invención se emplearán en una proporción en peso con respecto al agente hipolipidémico (cuando está presente), en el intervalo de 500:1 a 1:500, preferentemente de 100:1 a 1:100.

La dosis administrada se tiene que ajustar de forma cuidadosa de acuerdo con la edad, el peso y el estado del paciente, así como la vía de administración, la forma y el protocolo de dosificación y el resultado deseado.

- 15 Las dosificaciones y formulaciones para el agente hipolipidémico serán como se describen en las diversas patentes y solicitudes que se han analizado anteriormente.

Las dosificaciones y formulaciones para el otro agente hipolipidémico a emplear, cuando sea aplicable, serán como se indica en la última edición de la Physicians' Desk Reference.

- 20 Para la administración oral se puede obtener un resultado satisfactorio empleando el inhibidor de MTP en una cantidad en el intervalo de 0,01 mg/kg a 500 mg y preferentemente de 0,1 mg a 100 mg, de una a cuatro veces al día.

Una forma de dosificación oral preferida, tal como comprimidos o cápsulas, contendrá el inhibidor de MTP en una cantidad de 1 a 500 mg, preferentemente de 2 a aproximadamente mg, y más preferentemente de 5 a 250 mg, de una a cuatro veces al día.

- 25 Para la administración oral se puede obtener un resultado satisfactorio empleando un inhibidor de HMG CoA reductasa, por ejemplo, pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina o cerivastatina en dosificaciones empleadas como se indica en la Physician's Desk Reference, tal como en una cantidad en el intervalo de 1 a 2000 mg, y preferentemente de 4 a 200 mg.

- 30 El inhibidor de escualeno sintetasa se puede emplear en dosificaciones en una cantidad en el intervalo de 10 mg a 2000 mg y preferentemente de 25 mg a 200 mg.

Una forma de dosificación oral preferida, tal como comprimidos o cápsulas, contendrá el inhibidor de HMG CoA de reductasa en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 100 mg, preferentemente de 5 a 80 mg, y más preferentemente de 10 a 40 mg.

- 35 Una forma de dosificación oral preferida, tal como comprimidos o cápsulas, contendrá el inhibidor de escualeno sintetasa en una cantidad de 10 a 500 mg, preferentemente de 25 a 200 mg.

- 40 El otro agente hipolipidémico también puede ser un inhibidor de lipoxigenasa incluyendo un inhibidor de 15-lipoxigenasa (15-LO) tal como derivados de bencimidazol como se describen en el documento WO 97/12615, inhibidores de 15-LO como se describen en el documento WO 97/12613, isotiazolonas como se describen en el documento WO 96/38144, e inhibidores de 15-LO como se describen por Sendobry y col "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxigenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", *Brit. J. Pharmacology* (1997) 120, 1199-1206, y Cornicelli y col, "15-Lipoxigenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", *Current Pharmaceutical Design*, 1999, 5, 11-20.

Los compuestos de la fórmula I y el agente hipolipidémico se pueden emplear juntos en la misma forma de dosificación oral o en formas de dosificación oral separadas tomadas al mismo tiempo.

- 45 Las composiciones que se han descrito anteriormente se pueden administrar en las formas de dosificación como se han descrito anteriormente en dosis únicas o divididas de uno a cuatro veces al día. Puede ser conveniente comenzar en un paciente con una combinación de dosis baja y aumentar gradualmente hasta una combinación de dosis elevada.

- 50 El agente hipolipidémico preferido es pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina o cerivastatina.

El otro tipo de agente terapéutico que se puede emplear opcionalmente con el inhibidor de DP4 de la fórmula I puede ser 1, 2, 3 o más de un agente anti-obesidad incluyendo un agonista beta 3 adrenérgico, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de recaptación de serotonina (y dopamina), un fármaco de receptor beta tiroideo, un agente anorexígeno y/o un regulador positivo de la oxidación de ácidos grasos.

- 55 El agonista beta 3 adrenérgico que se puede emplear opcionalmente en combinación con un compuesto de la fórmula I puede ser AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), o CP331648 (Pfizer) u otros agonista de beta 3

como los descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 5.541.204, 5.770.615, 5.491.134, 5.776.983 y 5.488.064, prefiriéndose AJ9677, L750.355 y CP331648.

El inhibidor de lipasa que se puede emplear opcionalmente en combinación con un compuesto de la fórmula I puede ser orlistato o ATL-962 (Alizyme), prefiriéndose orlistato.

- 5 El inhibidor de recaptación de serotonina (y dopamina) que se puede emplear opcionalmente en combinación con un compuesto de la fórmula I puede ser sibutramina, topiramato (Johnson & Johnson) o axoquina (Regeneron), prefiriéndose sibutramina y topiramato.

10 El compuesto de receptor beta tiroideo que se puede emplear opcionalmente en combinación con un compuesto de la fórmula I puede ser un ligando de receptor tiroideo como se describe en el documento WO 97/21993 (U. Cal SF), el documento WO 99/00353 (KaroBio) y el documento GB 98/284425 (KaroBio), prefiriéndose los compuestos de las solicitudes de KaroBio.

El agente anorexígeno que se puede emplear opcionalmente en combinación con un compuesto de la fórmula I puede ser dexamfetamina, fentermina, fenilpropanolamina o macindol, prefiriéndose dexamfetamina.

- 15 El regulador positivo de la oxidación de ácidos grasos que se puede emplear opcionalmente en combinación con el compuesto de la fórmula I puede ser famoxina (Genset).

Los diversos agentes anti-obesidad que se han descrito anteriormente se pueden emplear en la misma forma de dosificación con el compuesto de la fórmula I o en diferentes formas de dosificación, en dosificaciones y protocolos como se conoce generalmente en la técnica o en la PDR.

20 El agente de infertilidad que se puede emplear opcionalmente en combinación con el inhibidor DP4 de la invención puede ser 1, 2 o más de citrato de clomifeno (Clomid®, Aventis), mesilato de bromocriptina (Parlodel®, Novartis), análogos de LHRH, Lupron (TAP Pharm.), danazol, Danocrine (Sanofi), progestágenos o glucocorticoides, que se pueden emplear en cantidades especificadas en la PDR.

25 El agente para el síndrome de ovario poliquístico que se puede emplear opcionalmente en combinación con el inhibidor de DP4 de la invención puede ser 1, 2 o más de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), leuprolida (Lupron®), Clomid®, Parlodel®, anticonceptivos orales o sensibilizadores a insulina tales como agonistas de PPAR u otros agentes convencionales para tal uso que se pueden emplear en cantidades especificadas en la PDR.

30 El agente para tratar trastornos del crecimiento y/o debilidad que se puede emplear opcionalmente en combinación con el inhibidor de DP4 de la invención puede ser 1, 2 o más de una hormona de crecimiento o secretagogo de hormona de crecimiento tales como MK-677 (Merck), CP-424,391 (Pfizer), y compuestos descritos en el documento de Estados Unidos con número de Serie 09/506.749 presentado el 18 de Febrero del 2000 (expediente de agente LA26), así como moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM), que se pueden emplear en cantidades especificadas en la PDR, cuando se pueda aplicar.

35 El agente para tratar artritis que se puede emplear opcionalmente en combinación con el inhibidor de DP4 de la invención puede ser 1, 2 o más de aspirina, indometacina, ibuprofeno, diclofenaco sódico, naproxeno, nabumetona (Relafen®, SmithKline Beecham), tolmetin sódico (Tolectin®, Ortho-McNeilo), piroxicam (Feldene®, Pfizer), ketorolaco trometamina (Toradol®, Roche), celecoxib (Celebrex®, Searle), rofecoxib (Vioxx®, Merck) y similares que se pueden emplear en cantidades especificadas en la PDR.

40 Los agentes convencionales para evitar el rechazo de aloinjertos en trasplantes tales como ciclosporina, Sandimmune (Novartis), azatioprina, Immuran (Faro) o metotrexato se pueden emplear opcionalmente en combinación con el inhibidor de DP4 de la invención, que se puede emplear en cantidades especificadas en la PDR.

45 Los agentes convencionales para tratar enfermedades autoinmunes tales como esclerosis múltiple y enfermedades inmunomoduladoras tales como lupus eritematoso, psoriasis, por ejemplo, azatioprina, Immuran, ciclofosfamida, AINE tales como ibuprofeno, inhibidores de la cox 2 tales como Vioxx y Celebrex, glucocorticoides e hidroxiclороquina, se pueden emplear opcionalmente en combinación con el inhibidor de DP4 de la invención, que se pueden emplear en cantidades especificadas en la PDR.

50 El agente para el SIDA que se puede emplear opcionalmente en combinación con el inhibidor de DP4 de la invención puede ser un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleosídico, un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleosídico, un inhibidor de proteasa y/o un antiinfeccioso auxiliar para el SIDA y puede ser 1, 2 o más de dronabinol (Marinol®, Roxane Labs), didanosina (Videx®, Bristol-Myers Squibb), acetato de megestrol (Megace®, Bristol-Myers Squibb), stavudina (Zerit®, Bristol-Myers Squibb), mesilato de delavirdina (Rescriptor®, Pharmacia), lamivudina/zidovudina (Combivir™, Glaxo), lamivudina (EpiVir™, Glaxo), zalcitabina (Hivid®, Roche), zidovudina (Retrovir®, Glaxo), sulfato de indinavir (Crixivan®, Merck), saquinavir (Fortovase™, Roche), mesilato de saquinovir (Invirase®, Roche), ritonavir (Norvir®, Abbott), nelfinavir (Viracept®, Agouron).

Los anteriores agentes anti-SIDA se pueden emplear en cantidades especificadas en la PDR.

55 El agente para tratar la enfermedad o el síndrome inflamatorio intestinal que se pueden emplear opcionalmente en combinación con el inhibidor de DP4 de la invención puede ser 1, 2 o más de sulfasalacina, salicilatos, mesalamina (Asacol®, P&G) o Zelmac®, (Bristol-Myers Squibb), que se pueden emplear en cantidades especificadas en la PDR o de otra forma conocida en la técnica.

60 El agente para tratar osteoporosis que se puede emplear opcionalmente en combinación con el inhibidor de DP4 de la invención puede ser 1, 2 o más de alendronato sódico (Fosamax®, Merck), tiludronato (Skelid®, Sanofi),

etidronato disódico (Didrone®, P&G), raloxifeno HCl (Evista®, Lilly), que se puede emplear en cantidades especificadas en la PDR.

Se puede emplear la composición farmacéutica de la invención que contiene los compuestos de la estructura I, con o sin otro agente antidiabético y/u otro tipo de agente terapéutico, en asociación con un vehículo o diluyente farmacéutico. La composición farmacéutica se puede formular empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales y aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseada. Los compuestos se pueden administrar a especies de mamíferos incluyendo seres humanos, mono, perros etc., por una vía oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos, o se pueden administrar por vía parenteral en forma de preparaciones inyectables. La dosis para adultos está preferentemente entre 10 y 1.000 mg al día, que se puede administrar en una dosis única o en forma de dosis individuales de 1-4 veces al día.

Una cápsula típica para administración oral contiene compuestos de la estructura I (250 mg), lactosa (75 mg) y estearato de magnesio (15 mg). La mezcla se pasa a través de un tamiz de malla 60 y se envasa en una cápsula de gelatina número 1.

Una preparación inyectable típica se produce colocando de forma aséptica 250 mg de compuestos de la estructura I en un vial, liofilizando asépticamente y sellando. Para el uso, los contenidos del vial se mezclan con 2 ml de solución salina fisiológica para producir una preparación inyectable.

Se puede determinar la actividad de inhibidor de DP4 de los compuestos de la invención usando un sistema de ensayo *in vitro* que mida la potenciación de la inhibición de DP4. Las constantes de inhibición (valores K_i) de los inhibidores de DP4 de la invención se pueden determinar mediante el procedimiento que se describe a continuación.

Purificación de la dipeptidil peptidasa IV porcina

Se purificó enzima porcina como se ha descrito previamente (1) con varias modificaciones. Se obtuvieron riñones de 15-20 animales y se retiró por disección la corteza y se congeló a -80°C . El tejido congelado (2000-2500 g) se homogeneizó en 12 l de sacarosa 0,25 M en una mezcladora Waring. Después se dejó el homogeneizado a 37°C durante 18 horas para facilitar la escisión de DP-4 de membranas celulares. Después de la etapa de escisión se aclaró el homogeneizado por centrifugación a 7000 X g durante 20 minutos a 4°C y se recogió el sobrenadante. Se añadió sulfato de amonio sólido hasta una saturación del 60%, se recogió el precipitado por centrifugación a 10.000 X g y se desechó. Se añadió sulfato de amonio adicional al sobrenadante hasta una saturación del 80%, se recogió el sedimento al 80% y se disolvió en Na_2HPO_4 20 Mm, pH 7,4.

Después de la diálisis contra Na_2HPO_4 20 mM, pH 7,4, la preparación se aclaró por centrifugación a 10.000 X g. La preparación aclarada se aplicó después a 300 ml de ConA Sepharose que se había equilibrado en un mismo tampón. Después de lavado con tampón hasta una A_{280} constante, se eluyó la columna con metil \square -D-manopiranosido al 5% (p/v). Se agruparon las fracciones activas, se concentraron y se dializaron contra acetato sódico 5 mM, pH 5,0. Después se pasó el material dializado a través de una columna de 100 ml de Pharmacia Resource S equilibrada en el mismo tampón. El material que se había pasado a través de la columna se recogió y contenía la mayoría de la actividad enzimática. De nuevo se concentró el material activo y se dializó en Na_2HPO_4 20 mM, pH 7,4. Finalmente se sometió a cromatografía la enzima concentrada en una columna de filtración en gel Pharmacia S-200 para retirar contaminantes de bajo peso molecular. La pureza de las fracciones de la columna se analizó por SDS-PAGE reductora y las fracciones más puras se agruparon y concentraron. La enzima purificada se almacenó en glicerol al 20% a -80°C .

Ensayo de dipeptidil peptidasa IV porcina

La enzima se ensayó en condiciones de estado de equilibrio como se ha descrito anteriormente (2) con gli-pro-p-nitroanilida como sustrato, con las siguientes modificaciones. Las reacciones contenían, en un volumen final de 100 μl , Aces 100 mM, TRIS 52 mM, etanolamina 52 mM, gly-pro-p-nitroanilida 500 \square M, DMSO al 0,2%, y enzima 4,5 nM a 25°C , pH 7,4. Para ensayos únicos con compuesto de ensayo 10 \square M se añadieron tampón, compuesto y enzima a pocillos de una placa de microtitulación de 96 pocillos y se incubaron a temperatura ambiente durante 5 minutos. Las reacciones se iniciaron con la adición de sustrato. La producción continua de p-nitroanilina se midió a 405 nm durante 15 minutos usando un lector de placas molecular de Devices Tmax con una lectura cada 9 segundos. La velocidad lineal de producción de p-nitroanilina se obtuvo sobre la parte lineal de cada curva de progreso. Se obtuvo una curva patrón para la absorbancia de p-nitroanilina al comienzo de cada experimento y se cuantificó la producción de p-nitroanilina catalizada por enzima a partir de la curva patrón. Se seleccionaron los compuestos que daban más de un 50% de inhibición para un análisis posterior.

Para el análisis de compuestos positivos se determinaron las constantes de inhibición cinética en estado de equilibrio como una función tanto de concentración de sustrato como de inhibidor. Se obtuvieron las curvas de saturación de sustrato a concentraciones de gli-pro-p-nitroanilida de 60 μM a 3600 μM . También se obtuvieron curvas de saturación adicionales en presencia del inhibidor. Los experimentos de inhibición completos contenían 11 concentraciones de sustrato y 7 de inhibidor, con determinaciones por triplicado a lo largo de las placas. Para una unión estrecha de inhibidores con K_i s inferiores a 20 nM, la concentración de enzima se disminuyó hasta 0,5 nM y los tiempos de reacción se aumentaron hasta 120 minutos. Los conjuntos de grupos agrupados de las tres placas se ajustaron a la ecuación apropiada para inhibición competitiva, no competitiva o anti-competitiva.

(1) Rahfeld, J. Schutkowski, M., Faust, J., Neubert., Barth, A., y Heins, J. (1991) Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 372, 313-318.

(2) Nagatsu, T., Hino, M., Fuyamada, H., Hayakawa, T., Sakakibara, S., Nakagawa, Y., y Takemoto, T. (1976) Anal. Biochem., 74, 466-476.

Las siguientes abreviaturas se emplean en los Ejemplos y en cualquier otra parte del presente documento:

- Ph = fenilo
 Bn = bencilo
i-Bu = *iso*-butilo
 Me = metilo
- 5 Et = etilo
 Pr = propilo
 Bu = butilo
 TMS = trimetilsililo
 Fmoc = fluorenilmetoxicarbonilo
- 10 Boc o BOC = *tert*-butoxicarbonilo
 Cbz = carbobenciloxi o carbobenzoxi o benciloxicarbonilo
 HOAc o AcOH = ácido acético
 DMF = *N,N*-dimetilformamida
 EtOAc = acetato de etilo
- 15 THF = tetrahidrofurano
 TFA = ácido trifluoroacético
 Et₂NH = dietilamina
 NMM = *N*-metil morfolina
n-BuLi = *n*-butillitio
- 20 Pd/C = paladio sobre carbono
 PtO₂ = óxido de platino
 TEA = trietilamina
 EDAC = clorhidrato de 3-etil-3'-(dimetilamino)propil-carbodiimida (o clorhidrato de 1-[(3-(dimetil)amino)propil]-3-etilcarbodiimida)
- 25 HOBT o HOBT·H₂O = 1-hidroxibenzotriazol hidrato
 HOAT = 1-hidroxi-7-azabenzotriazol
 reactivo PyBOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tripirrolidino fosfonio
 min = minuto(s)
 h = hora(s)
- 30 l = litro
 ml = mililitro
 µl = microlitro
 g = gramo(s)
 mg = miligramo(s)
- 35 mol = mol(es)
 mmol = milimol(es)
 mequiv. = milliequivalentes
 ta = temperatura ambiente
 sat. = saturado
- 40 ac. = acuoso

TLC = cromatografía de capa fina

HPLC = cromatografía líquida de alta resolución

CL/EM = cromatografía líquida de alta resolución/espectrometría de masas

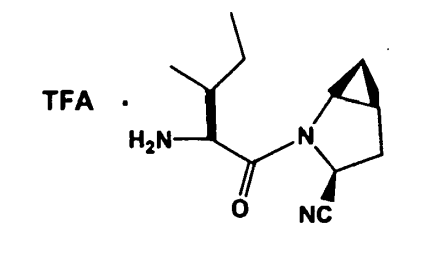
EM o Espec. de Masas = espectrometría de masas

5 RMN = resonancia magnética nuclear

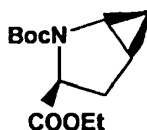
p.f. = punto de fusión

Los siguientes Ejemplos representan realizaciones preferidas de la invención.

Ejemplo de referencia 1



10 Etapa 1.

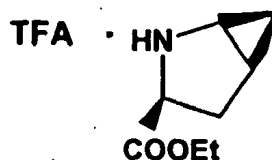


15 El compuesto del título de la Etapa 1 se sintetizó siguiendo el procedimiento bibliográfico [Stephen Hanessian, Ulrich Reinhold, Michel Saulnier, y Stephen Claridge; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 8 (1998) 2123-2128] o con las siguientes modificaciones. Se *N*-protegió éster etílico del ácido *L*-piroglutámico en forma del *t*-butilcarbamato (Boc₂O, DMAP o NaH) y después se deshidrató para dar el éster etílico de 4,5-deshidroprolina en un recipiente por reducción con carbonilo (trietilborohidruro, tolueno, -78°C) seguido de deshidratación (TFAA, lutidina). El compuesto del título se obtuvo por ciclopropanación del éster etílico de 4,5-dehidroprolina (Et₂Zn, ClCH₂I, 1,2-dicloroetano, -15°C). Un protocolo más detallado es el siguiente:

20 Síntesis de éster etílico de 4,5-deshidro-*L*-prolina: se disolvió éster etílico del ácido *L*-piroglutámico (200 g, 1,27 mol) en 1,2 litros de cloruro de metileno y se trató secuencialmente con dicarbonato de di-*tert*-butilo (297 g, 1,36 mol) y DMAP catalítico (1,55 g, 0,013 mol) a temperatura ambiente. Después de 6 h, la mezcla se inactivó con salmuera saturada y la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, para dar 323 g (100%) de éster etílico del ácido *N*-Boc-*L*-piroglutámico. Se disolvió éster etílico del ácido *N*-Boc-*L*-piroglutámico (160 g, 0,62 mol) en 1 litro de tolueno, se enfrió a -78°C y se trató con trietilborohidruro de litio (666 ml de una sol. 25 1,0 M en THF) y se añadió gota a gota durante 90 minutos. Después de 3 h, se añadió gota a gota 2,6-lutidina (423 ml, 3,73 mol) seguido de DMAP (0,2 g, 0,0016 mol). A esta mezcla se le añadió TFAA (157 g, 0,74 mol) y la reacción se dejó volver a la temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua y los extractos orgánicos se lavaron con HCl 3 N, agua, bicarbonato acuoso y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron a través un lecho de gel de sílice, para dar 165 g del éster etílico de 4,5-dehidroprolina en bruto que se purificó por 30 cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 1:5 de acetato de etilo:hexanos, para dar 120 g, 75% de la olefina.

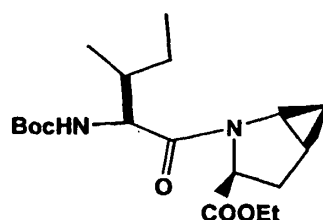
35 Ciclopropanación de éster etílico de 4,5-deshidro-*L*-prolina: se añadió éster etílico de 4,5-deshidro-*L*-prolina (35,0 g, 0,145 mol) a una solución de Et₂Zn puro (35,8 g, 0,209 mol) en 1 litro de 1,2-dicloroetano a -15°C. A esta mezcla se le añadió a gota a gota ClCH₂I (102 g, 0,58 mol) durante 1 h y la mezcla se agitó a -15°C durante 18 h. La reacción se interrumpió con bicarbonato acuoso saturado y el disolvente se evaporó y la reacción se recogió en EtOAc, se lavó con salmuera y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente por etapas de EtOAc al 20%/hexanos a EtOAc al 50%/hexanos, para dar 17,5 g (50%) del compuesto del título de la Etapa 1 diastereoméricamente puro.

Etapa 2.



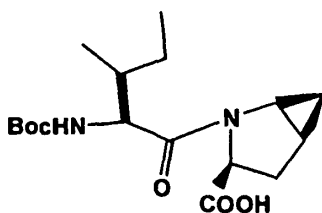
5 A una solución agitada del compuesto de la Etapa 1 (411 mg, 1,61 mmol) en CH_2Cl_2 (1,5 ml) a ta se le añadió TFA (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h y se evaporó. El residuo se diluyó con CH_2Cl_2 y después se evaporó y se evaporó de nuevo tres veces, para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 433 mg, rendimiento del 100%.

Etapa 3.



10 A una solución agitada de (S)-N-*tert*-butoxicarbonil-isoleucina (372,6 mg, 1,61 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio (1,25 g, 2,42 mmol) en CH_2Cl_2 (6 ml) en atmósfera de nitrógeno a ta se le añadió 4-metilmorfolina (NMM) (0,36 ml, 3,2 mmol). Después de 5 min, se añadió una solución del compuesto de la Etapa 2 (433 mg, 1,61 mmol) y NMM (0,27 ml, 2,4 mmol) en CH_2Cl_2 (1, ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (40 ml) y se lavó con KHSO_4 al 4% (10 ml), NaHCO_3 acuoso (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. La purificación por cromatografía ultrarrápida (1:4 de EtOAc/hexano) dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 530 mg, rendimiento del 89%.

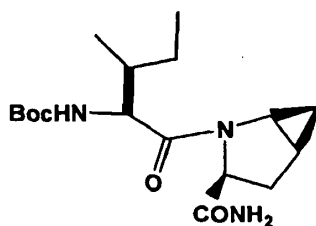
Etapa 4



20 A una solución agitada del compuesto de la Etapa 3 (530 mg, 1,44 mmol) en MeOH (4 ml) y H_2O (4 ml) a ta se le añadió $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (91 mg, 2,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche y se evaporó. Al residuo se le añadió agua (10 ml) y se extrajo con Et_2O (2 x 10 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 4 mediante la adición gota a gota de KHSO_4 al 4%. La solución lechosa se extrajo con EtOAc (15 ml x 3). Las fases de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 440 mg, rendimiento del 90%.

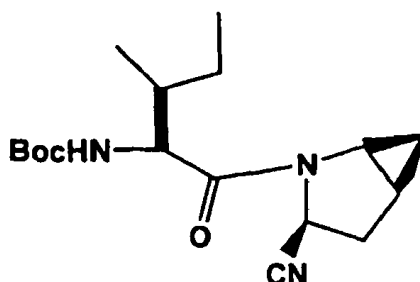
25

Etapa 5



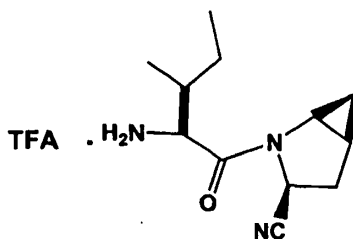
5 A una solución agitada del compuesto de la Etapa 4 (300 mg, 0,88 mmol) en THF (6 ml) a -15°C en atmósfera de nitrógeno se le añadió 4-metilmorfolina (0,12 ml, 1,06 mmol) y después cloroformiato de isobutilo (0,13 ml, 0,97 mmol) durante 2 min. Se formó un precipitado de color blanco. La mezcla de reacción se agitó a -15°C en atmósfera de nitrógeno durante 25 min y se añadió una solución de NH_3 en dioxano (8,8 ml, 4,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -15°C durante 30 min, se calentó a ta y se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con KHSO_4 al 4% a pH 4 y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (1:1 de EtOAc/hexano) dio el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco, 268 mg, rendimiento del 90%.

Etapa 6



15 A una solución agitada del compuesto de la Etapa 5 (248 mg, 1,38 mmol) e imidazol (94 mg, 1,38 mmol) en piridina seca (12 ml) a -35°C en atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota POCl_3 (0,26 ml, 2,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó de -35°C a -20°C durante 1 h y se evaporó. Se añadió CH_2Cl_2 (10 ml) y se formaron precipitados de color blanco. Después de la filtración, el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (2:5 de EtOAc/hexano), para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 196 mg, rendimiento del 88%.

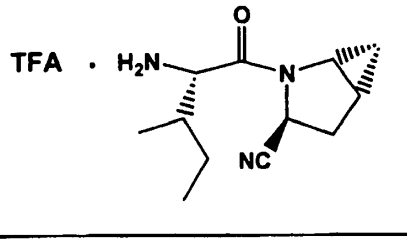
Etapa 7



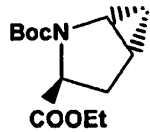
20 A una solución agitada del compuesto de la Etapa 6 (130 mg, 0,4 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) a ta se le añadió TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió lentamente a una suspensión enfriada previamente de NaHCO_3 (3,8 g) en H_2O (3 ml). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (6 ml x 5) y las fases de CH_2Cl_2 combinadas se evaporaron y se purificaron por HPLC preparativa, para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco, 77 mg, rendimiento del 57%, p.f. = $141-143^{\circ}\text{C}$. La CL/EM dio el ión molecular correcto $[(\text{M}+\text{H})^+ = 222]$ para el compuesto deseado.

25

Ejemplo de referencia 2

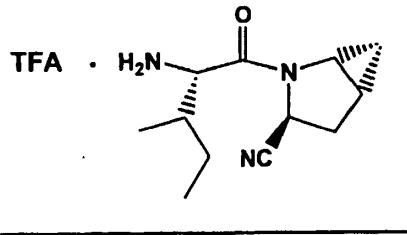


Etapa 1



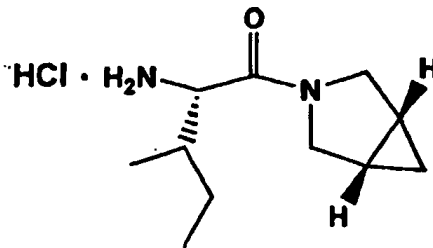
- 5 El compuesto del título de la Etapa 1 se sintetizó siguiendo el procedimiento bibliográfico. [Stephen Hanessian, Ulrich Reinhold, Michel Saulnier, y Stephen Claridge; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 8 (1998) 2123-2128.]

Etapa 2

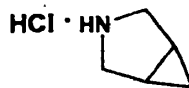


- 10 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la Etapa 1, empleando el mismo procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 1, Etapas 2-6. La CL/EM dio el ión molecular correcto ((M+H)⁺ = 222] para el compuesto deseado.

Ejemplo 3

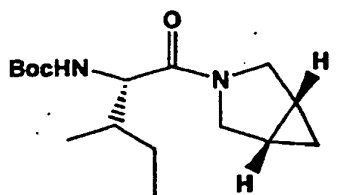


Etapa 1



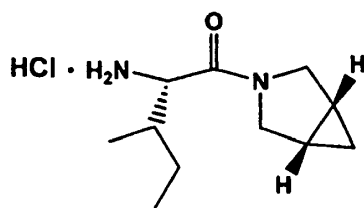
- 15 El compuesto del título de la Etapa 1 se preparó siguiendo el procedimiento de la bibliografía. [Willy D. Kollmeyer, *Patente de Estados Unidos* 4.183.857.]

Etapa 2

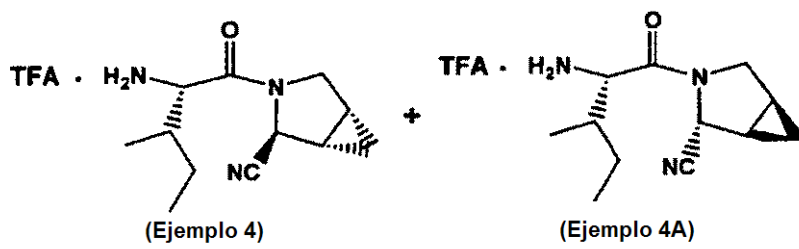


5 A una solución agitada de (S)-*N*-*tert*-butoxicarbonil-isoleucina (231 mg, 1 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio (780 mg, 1,5 mmol) en CH₂Cl₂ (6 ml) en atmósfera de nitrógeno a ta se le añadió 4-metilmorfolina (0,33 ml, 3 mmol). Después de 5 min, se añadió en una porción el compuesto de la Etapa 1 (120 mg, 1 mmol). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a ta durante una noche y después se diluyó con CH₂Cl₂ (30 ml), se lavó con KHSO₄ al 4,1% (10 ml), NaHCO₃ acuoso (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 2,4 x 20 cm, 1:3 de EtOAc/hexano) dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 290 mg, rendimiento del 90%. La CL/EM dio el ión molecular correcto [(M+H)⁺ = 297] para el compuesto deseado.

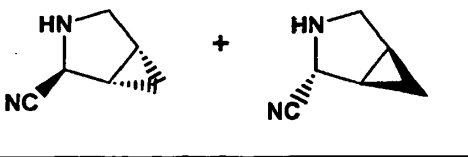
Etapa 3



15 La mezcla de reacción del compuesto de la Etapa 2 (220 mg, 0,74 mmol) y HCl 4 M en dioxano (1,5 ml, 6 mmol) se agitó a ta durante 2 h y se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadió Et₂O y se formó un precipitado. el Et₂O se decantó y esto se realizó tres veces. El precipitado se secó al vacío, para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco, 130 mg (rendimiento del 76%), p.f. 205-206°C. La CL/EM dio el ión molecular correcto [(M+H)⁺ = 197] para el compuesto deseado.

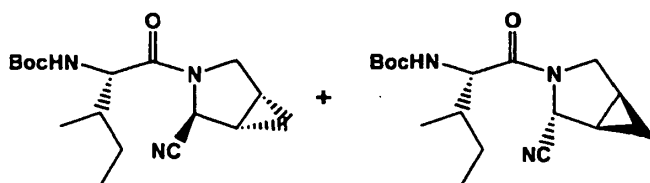
Ejemplos de referencia 4-4A

20 Etapa 1



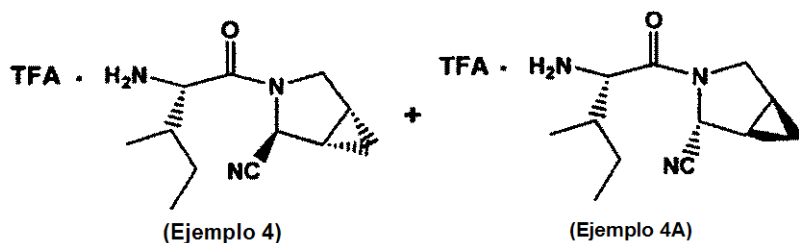
El compuesto del título de la Etapa 1, en forma de una proporción 1:1 de enantiómeros, se preparó siguiendo el procedimiento bibliográfico. [Willy D. Kollmeyer, Patente de Estados Unidos 4.183.857.]

Etapa 2

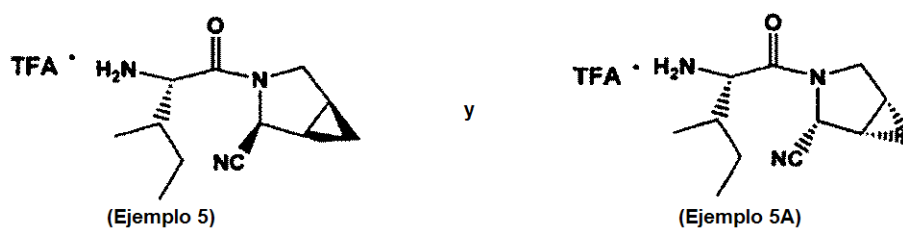


5 Una suspensión de (S)-*N*-*tert*-butoxicarbonil-isoleucina (92,5 mg, 0,4 mmol), 1-[(3-(dimetil)amino)propil]-3-etilcarbodiimida (77 mg, 0,4 mmol) y HOAT (54,4 mg, 0,4 mmol) en $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (0,3 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno a *ta* durante 1 h y después se añadió el compuesto de la Etapa 1 (22 mg, 0,2 mmol), seguido de Et_3N (0,015 ml, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a *ta* durante una noche y después se diluyó con CH_2Cl_2 (3 ml), se lavó con H_2O (1 ml), NaHCO_3 acuoso (1 ml) y salmuera (1 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 2,4 x 12 cm, 2:7 EtOAc/hexano) dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 33 mg, rendimiento del 51%. La CL/EM dio el ión molecular correcto $[(\text{M}+\text{H})^+ = 322]$ para el compuesto deseado.

Etapa 3



15 A una solución agitada del compuesto de la Etapa 2 (30 mg, 0,4 mmol) en CH_2Cl_2 (0,5 ml) a *ta* se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a *ta* durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió lentamente a una suspensión enfriada previamente de NaHCO_3 (0,8 g) en H_2O (1 ml). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (2 ml x 5) y las fases de CH_2Cl_2 combinadas se evaporaron y se purificaron por HPLC preparativa, para dar los compuestos del título en forma de una proporción 1:1 de diastereómeros, 22 mg, rendimiento del 73%. La CL/EM dio el ión molecular correcto $[(\text{M}+\text{H})^+ = 222]$ para los compuestos deseados.

Ejemplos de referencia 5-5A

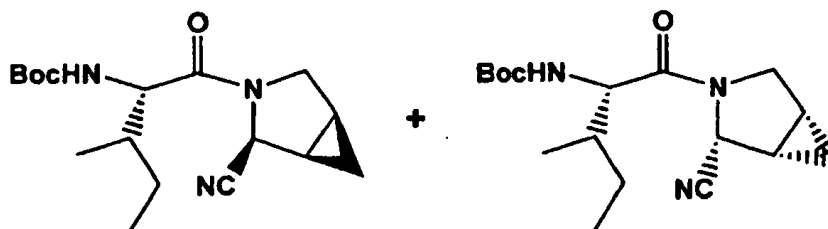
20

Etapa 1



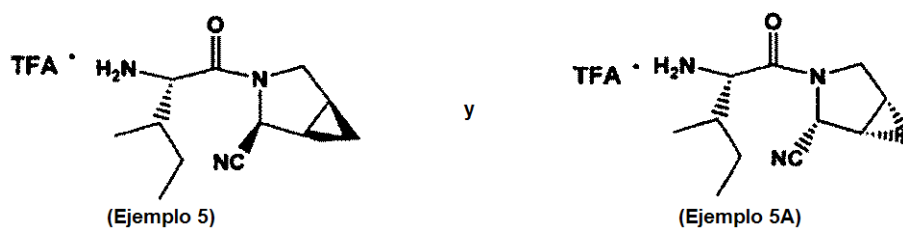
25 A una solución del compuesto del Ejemplo 4, Etapa 1 (150 mg, 1,39 mmol) en 2-propanol (0,8 ml) se le añadió NaCN (40 mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. Después de enfriar a *ta*, la mezcla de reacción se evaporó y después se suspendió en Et_2O (5 ml). Después de la filtración, el filtrado se evaporó, para dar los compuestos del Ejemplo 4, Etapa 1 y los compuestos del Ejemplo 5, Etapa 1 (140 mg, 93%) en forma de una mezcla 2:1 de diastereómeros, cada una como una mezcla racémica.

Etapa 2



5 Una suspensión de (*S*)-*N*-*tert*-butoxicarbonil-isoleucina (595 mg, 2,57 mmol), 1-[(3-(dimetil)amino)propil]-3-
 10 etilcarbodiimida (493 mg, 2,57 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (350 mg, 2,57 mmol) en ClCH₂CH₂Cl (2 ml) se
 agitó en atmósfera de nitrógeno a ta durante 1 h y después se añadió una mezcla del compuesto de la Etapa 1 (139
 mg, 1,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a ta durante una noche y después se
 diluyó con CH₂Cl₂ (30 ml), se lavó con H₂O (10 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó
 (Na₂SO₄) y se evaporó. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna de 2,4 x 20 cm,
 1:3 de EtOAc/hexano) dio el compuesto del Ejemplo 4, Etapa 2 (260 mg), y los compuestos del título (105 mg) en
 forma de una proporción 1:1 de diastereómeros. La CL/EM dio el ión molecular correcto [(M+H)⁺ = 322] para los
 compuestos deseados.

Etapa 3

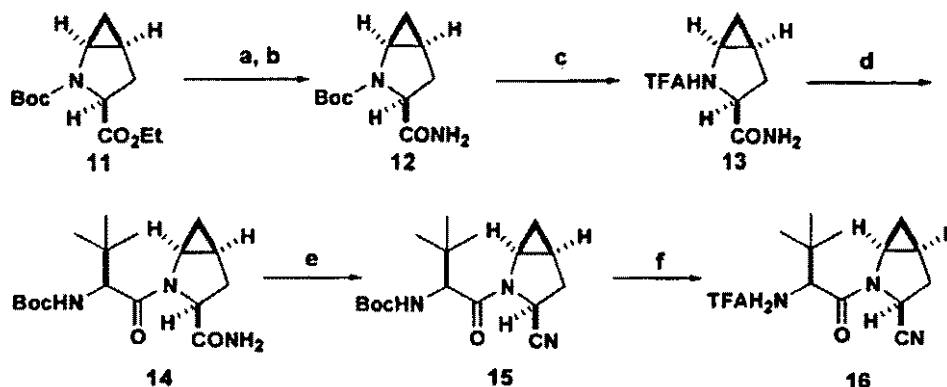


15 A una solución agitada de los compuestos de la Etapa 2 (104 mg, 0,32 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) a ta se le añadió TFA
 (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió lentamente a una
 suspensión enfriada previamente de NaHCO₃ (2 g) en H₂O (2 ml). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (4 ml x 4) y las
 fases de H₂Cl₂ combinadas se evaporaron y se purificaron por HPLC preparativa, para dar el compuesto del título
 del Ejemplo 5 (36 mg) y del Ejemplo 5A (36 mg). La CL/EM dio el ión molecular correcto [(M+H)⁺ = 222] para los
 compuestos deseados.

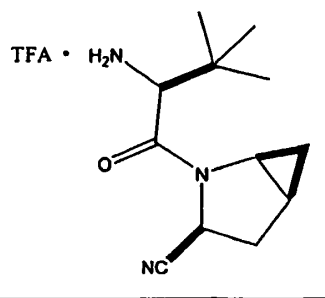
20 **Ejemplo de referencia 6**

25 **Procedimiento General A:** Procedimientos de síntesis en serie paralela para la preparación de inhibidores a partir
 de aminoácidos disponibles en el mercado. Como se muestra en el Esquema 3, el éster **11**, descrito en el Ejemplo 1
 Etapa 1, se saponificó para dar el ácido con LiOH en THF/H₂O y se convirtió en la amida **12** por tratamiento con
 cloroformiato de isobutilo/NMM seguido de amoniaco en dioxano. El grupo protector de Boc se retiró en condiciones
 ácidas usando TFA en cloruro de metileno, para dar **13**. La sal TFA se acopló con Boc-*t*-butilglicina usando
 EDAC/HOBT/DMF o EDAC/DMAP/CH₂Cl₂, para dar **14**. La amida se deshidrató para dar el nitrilo **15** usando
 POCl₃/imidazol en piridina a -20°C y finalmente se desprotegió con TFA en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente, para dar
 la diana **16**.

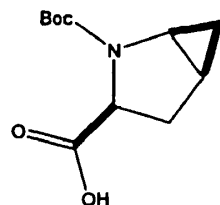
Esquema 3, Procedimiento general A (Ejemplos de referencia 6-27)



5 a. LiOH en THF/H₂O o MeOH/H₂O b. *i*-BuOCOCi/NMM o *i*-BuOCOCi/TEA a -30°C o EDAC, después NH₃ en dioxano o Et₂O a TA c. TFA, CH₂Cl₂, TA d. Boc-*t*-butilglicina y PyBop/NMM o EDAC, DMAP, CH₂Cl₂ e. POCl₃, piridina, imidazol, -20°C f. TFA, CH₂Cl₂, TA

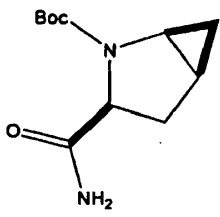


Etapa 1



10 A una solución agitada del compuesto del Ejemplo 1, Etapa 1 (1,40 g, 5,49 mmol) en 40 ml de una solución 1:1 de metanol:agua a ta se le añadió hidróxido de litio (0,20 g, 8,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h y después se calentó a 50°C durante 2 h. La mezcla se diluyó con volúmenes iguales de éter y agua (50 ml) y después se acidificó con KHSO₄ a pH 3. La solución lechosa se extrajo con éter (3 x 20 ml). Las fases de éter combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron. El residuo se destiló del tolueno (2 X 10 ml) y se secó a presión reducida, para dar el compuesto del título en forma de un jarabe pegajoso, 1,20 g, 96%.

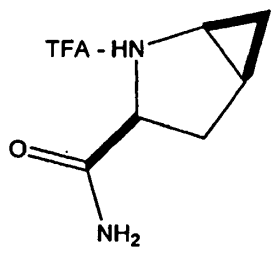
15 Etapa 2



A una solución agitada del compuesto de la Etapa 1 (1,20 g, 5,28 mmol) en THF (20 ml) a -15°C en atmósfera de nitrógeno se le añadió 4-metilmorfolina (0,71 ml, 6,50 mmol) y después cloroformiato de isobutilo (0,78 ml, 6,00

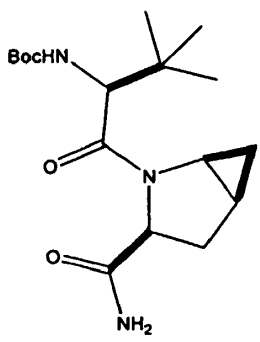
- 5 mmol) durante 5 min. La reacción se agitó a -15°C durante 30 min, se enfrió a -30°C y se trató con una solución de NH_3 en dioxano (50 ml, 25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -30°C durante 30 min, se calentó a ta y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de ácido cítrico (pH 4) y se extrajo con éter (3 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con EtOAc dio el compuesto de la Etapa 2, 1,00 g, 84%.

Etapa 3



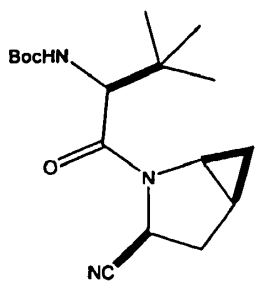
- 10 A una solución agitada del compuesto de la Etapa 2 (0,90 g, 4,00 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) a 0°C se le añadió TFA (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, para dar el compuesto del título en forma de un aceite pegajoso, 0,98 g, 100%. El aceite saponificó gradualmente después de un periodo de tiempo prolongado.

Etapa 4



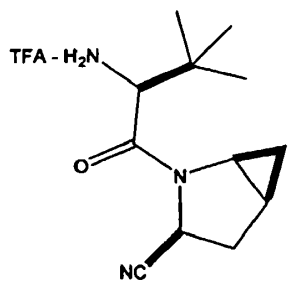
- 15 Un tubo de ensayo de 15 ml secado al horno se cargó con el compuesto de la Etapa 3 (56 mg, 0,22 mmol), *N*-*tert*-butoxycarbonil-(*L*)-*tert*-leucina (53 mg, 0,23 mmol), dimetilaminopiridina (0,11 g, 0,88 mmol) y CH_2Cl_2 (4 ml). El tubo se cerró herméticamente en atmósfera de nitrógeno y se trató con 1-[(3-(dimetil)amino)propil]-3-etilcarbodiimida (84 mg, 0,44 mmol). La mezcla se puso en un agitador y se agitó en vórtice durante una noche. El producto se purificó por extracción en fase sólida usando una columna United Technology SCX (2 g de sorbente en una columna de 6 ml) cargando el material en una columna de intercambio iónico SCX y lavando sucesivamente con CH_2Cl_2 (5 ml), metanol al 30% en CH_2Cl_2 (5 ml), metanol al 50% en CH_2Cl_2 (5 ml) y metanol (10 ml). Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida, para dar la amina deseada. La purificación adicional por cromatografía preparativa en columna de fase inversa sobre una columna YMC S5 ODS de 20 x 250 mm dio el compuesto del título, 50 mg (rendimiento del 68%). Condiciones de purificación: Gradiente de elución de metanol al 30%/agua/TFA al 0,1% a metanol al 90%/agua/TFA al 0,1% durante 15 min. 5 min mantenido a metanol al 90%/agua/TFA al 0,1%. Caudal: 20 ml/min. Longitud de onda de detección: 220. Tiempo de retención: 14 min.

Etapa 5



5 Un tubo de ensayo de 15 ml secado al horno se cargó con el compuesto de la Etapa 4 (50 mg, 0,15 mmol), imidazol (31 mg, 0,46 mmol) y piridina (1 ml). El tubo se cerró herméticamente en atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -30°C. La lenta adición de POCl₃ (141 mg, 88 ul, 0,92 mmol) dio, después del mezclado, una suspensión pegajosa. El tubo se mezcló a -30°C durante 3 h y los volátiles se evaporaron. El producto se purificó por extracción en fase sólida usando una columna de extracción de sílice United Technology (2 g de sorbente en una columna de 6 ml) cargando el material sobre una columna de sílice y lavando sucesivamente con CH₂Cl₂ (5 ml), metanol al 5% en CH₂Cl₂ (5 ml), metanol al 7% en CH₂Cl₂ (5 ml) y metanol al 12% en CH₂Cl₂ (10 ml). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida, para dar el compuesto del título, 46 mg, 96%.

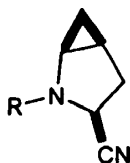
Etapa 6



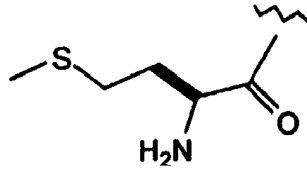
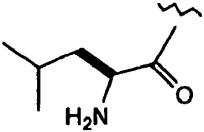
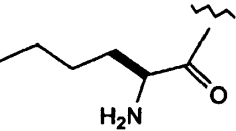
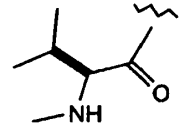
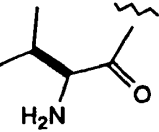
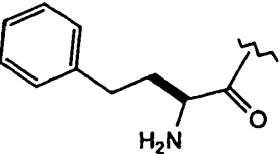
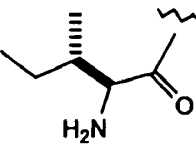
10 Un tubo de ensayo de 15 ml secado al horno se cargó con el compuesto de la Etapa 5 (0,45 mg, 0,14 mmol), CH₂Cl₂ (1 ml) y TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó en vórtice durante 40 min a ta, se diluyó con tolueno (4 ml) y se concentró a presión reducida, para dar un aceite pegajoso. El producto se purificó por cromatografía preparativa en columna de fase inversa sobre una columna YMC S5 ODS de 20 x 250 mm, para dar el compuesto del Ejemplo 6, 14 mg, 35%. Condiciones de purificación: gradiente de elución de metanol al 10%/agua/TFA al 0,1% a metanol al 90%/agua/TFA al 0,1% durante 18 min; 5 min mantenido a metanol al 90%/agua/TFA al 0,1%. Caudal: 20 ml/min. Longitud de onda de detección: 220. Tiempo de retención: 10 min.

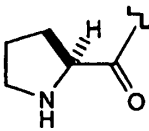
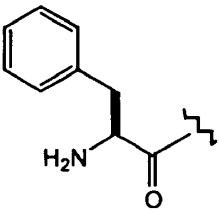
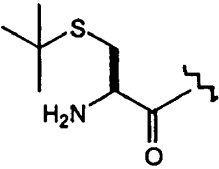
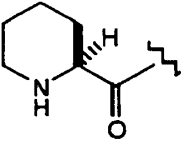
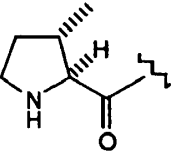
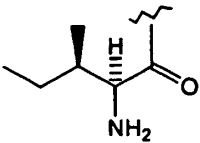
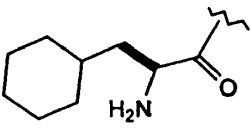
15 Los Ejemplos de referencia 7-27 se prepararon a partir de aminoácidos disponibles de proveedores comerciales de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de referencia 6.

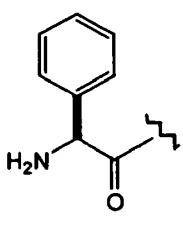
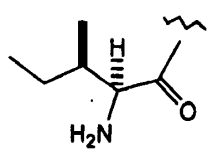
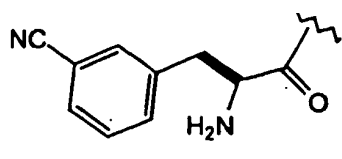
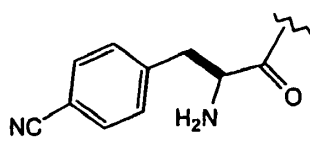
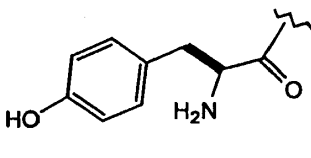
20 **Tabla 1**



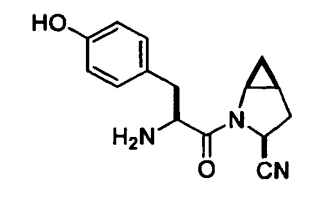
Ejemplo de referencia	R	[M + H]
7		302
8		295

Ejemplo de referencia	R	[M + H]
9	 <chem>CSCC[C@H](N)C(=O)C</chem>	240
10	 <chem>CC(C)C[C@H](N)C(=O)C</chem>	222
11	 <chem>CCCC[C@H](N)C(=O)C</chem>	222
12	 <chem>CC(C)C[C@@H](N)C(=O)C</chem>	222
13	 <chem>CC(C)C[C@H](N)C(=O)C</chem>	208
14	 <chem>c1ccccc1CC[C@H](N)C(=O)C</chem>	270
15	 <chem>CCC[C@H](N)C(=O)C</chem>	222

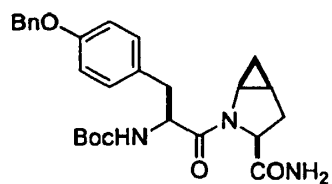
Ejemplo de referencia	R	[M + H]
16		206
17		256
18		268
19		220
20		220
21		210
22		262

Ejemplo de referencia	R	[M + H]
23		242
24		210
25,		281
26		281
27		272

Ejemplo de referencia 27

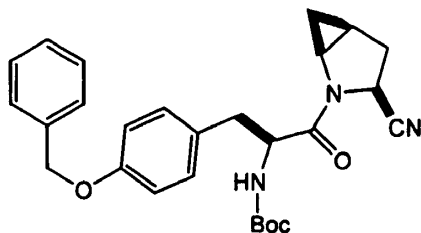


Etapa 1



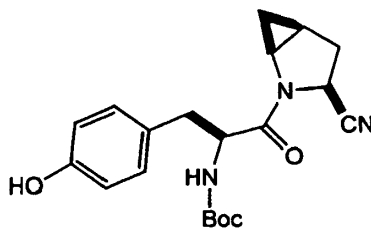
- 5 Se acopló (2S,4S,5S)-4,5-metano-L-prolina carboxilamida, sal TFA (53 mg, 0,22 mmol) con *N*-Boc-L-Tirosina-bencil éter (82 mg, 0,22 mmol) usando PyBop (172 mg, 0,33 mmol) y *N*-metilmorfolina (67 mg, 0,66 mmol) en 4 ml de CH₂Cl₂. La reacción se agitó durante 16 h, se recogió en EtOAc, se lavó con H₂O, HCl acuoso 1 N y salmuera, después se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, para dar el producto acoplado (FAB MH+ 480).

Etapa 2



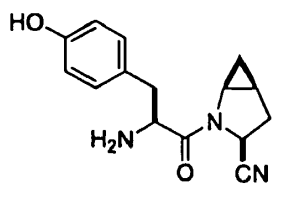
- 10 La amida de la Etapa 1 se deshidrató para dar el nitrilo usando el procedimiento general C (que sigue al Ejemplo 29) (FAB MH+ 462).

Etapa 3



- 15 El éter bencílico de la Etapa 2 se escindió por hidrogenólisis catalítica usando paladio al 10% sobre carbono y 1 atmósfera de gas hidrógeno en MeOH a ta durante 1,5 h. La reacción se filtró a través de celite, se concentró para dar un aceite y se recogió sin purificación adicional (FAB MH+ 372).

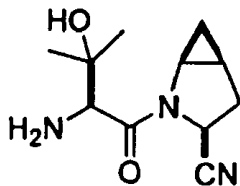
Etapa 4



- 20 La *N*-[*N*-Boc-L-Tirosina-]- (2S,4S,5S)-2-ciano-4,5-metano-L-prolilamida de la Etapa 3 se disolvió en CH₂Cl₂ y se añadió TFA a ta. La reacción se agitó durante 1 h, se evaporó y se purificó por HPLC preparativa como se ha

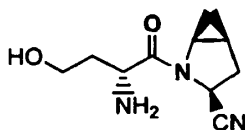
descrito en el procedimiento general B (expuesto tras el Ejemplo 29), para dar el compuesto del título (FAB MH+ 272).

Ejemplo de referencia 28

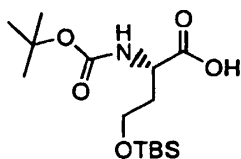


- 5 El compuesto del título se preparó por acoplamiento de (2S,4S,5S)-4,5-metano-L-prolina carboxilamida, sal TFA descrita en el compuesto del Ejemplo 6, Etapa 3, con *N*-(*tert*-butiloxi-carbonilhidroxivalina. Después de la protección del hidroxilo con cloruro de trietilsililo, de la deshidratación de la amida con POCl₃/imidazol en piridina y de la desprotección (nitrógeno *N*-terminal e hidroxilo de la valina) con TFA usando el procedimiento general C (FAB MH+ 224), se obtuvo el compuesto del título.

10 Ejemplo de referencia 29

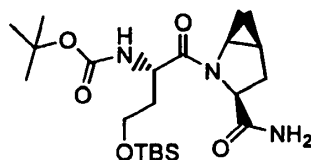


Etapa 1



- 15 Se agitó *N*-Boc-*L*-homoserina (1,20 g, 5,47 mmol) después del tratamiento con cloruro de *tert*-butildimetilsililo (1,67 g, 11,04 mmol) e imidazol (938 mg, 13,8 mmol) en THF (17 ml) en forma de una suspensión pegajosa durante 48 h en atmósfera de N₂. El disolvente se evaporó y el material en bruto se disolvió en MeOH (10 ml). La solución resultante se agitó a ta durante 2 h. El disolvente se evaporó y el material en bruto se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml) y se trató con HCl 0,1 N (2 x 10 ml). La fase de CH₂Cl₂ se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. La retirada de los volátiles dio el compuesto del título en forma de un aceite (1,8 g), que se usó sin purificación adicional (CL/Masa, ión +): 334 (M+H).

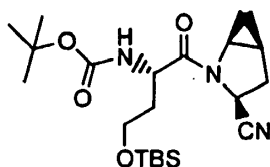
Etapa 2



- 25 A una solución agitada del compuesto de la Etapa 1 (333 mg, 1,0 mmol) en 6 ml de CH₂Cl₂ se le añadió clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino) - propil]-3-etilcarbodiimida (256 mg, 1,32 mmol). Después, la solución se agitó a ta durante 30 min, seguido de la adición de la sal TFA de la amina del Ejemplo 6 Etapa 3 (160 mg, 0,66 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (244 mg, 2,0 mmol). Después, la solución se agitó a ta durante una noche. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (5 ml) y se lavó secuencialmente con H₂O, ácido cítrico al 10% y salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó, para dar el compuesto del título (350 mg) que se usó sin purificación adicional (CL/Masa, ión +): 442 (M+H).

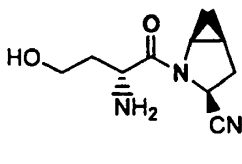
30

Etapa 3



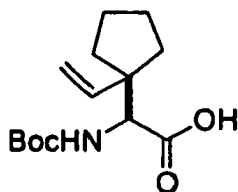
5 Un matraz de fondo redondo de 10 ml secado al horno se cargó con el compuesto de la Etapa 2 (350 mg, 0,79 mmol), imidazol (108 mg, 1,58 mmol) y piridina (3 ml). El matraz en atmósfera de argón se enfrió a -30°C . La lenta adición de POCl_3 (0,30 ml, 3,16 mmol) dio, después del mezclado, una suspensión pegajosa. La suspensión se mezcló a -30°C durante 3 h y los volátiles se evaporaron. Después, se añadió diclorometano (5 ml) y el sólido insoluble se retiró por filtración. La fase orgánica se lavó con H_2O , ácido cítrico al 10% y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . La retirada del disolvente dio el nitrilo deseado en bruto (330 mg) (CL/Masa, ión +): 424 (M+H).

Etapa 4



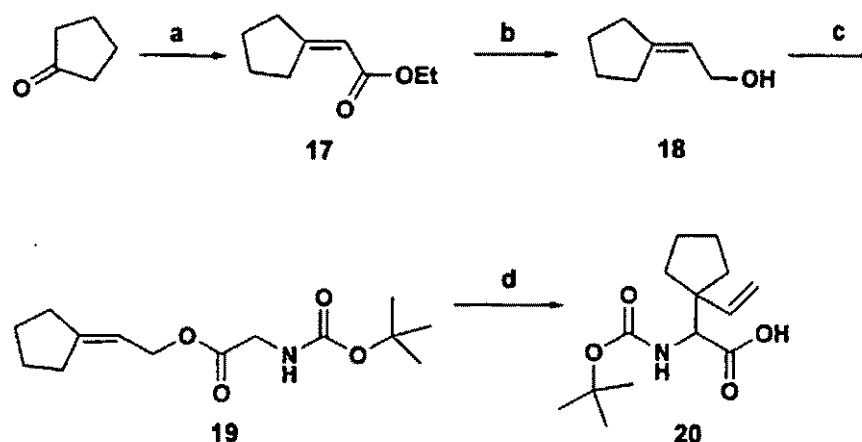
10 Se añadió ácido trifluoroacético (3,3 ml) a una solución agitada del compuesto de la Etapa 3 (330 mg, 0,58 mmol) en 3,3 ml de CH_2Cl_2 . Después, la solución se agitó a ta durante 30 min, se añadieron unas gotas de agua y la mezcla se agitó durante 0,5 h. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (5 ml) y se concentró a presión reducida, para dar un aceite pegajoso. El producto se purificó por cromatografía preparativa en columna de fase inversa sobre una columna YMC S5 ODS de 20 x 100 mm, para dar el compuesto del título, 59 mg, 17%. Condiciones de purificación: gradiente de elución de metanol al 10%/agua/TFA al 0,1% a metanol al 90%/agua/TFA al 0,1% durante 15 min; 5 min mantenido a metanol al 90%/agua/TFA al 0,1%. Caudal: 20 ml/min. Longitud de onda de detección: 220. Tiempo de Retención 10 min. (CL/Masa, ión +): 210 (M+H).

Procedimiento General B: Secuencia de redistribución de Claisen para aminoácidos protegidos con Boc.



20 El procedimiento general B da los aminoácidos cuaternarios protegidos con Boc. Los Ejemplos 30-47 contienen la cadena lateral de vinilo por aminoácidos de acoplamiento de los cuales el compuesto **20** del Esquema 4 es representativo. La ciclopentanona se olefinó en condiciones de Horner-Emmons, para dar **17** que se redujo para dar el alcohol alílico **18** usando DIBAL-H en tolueno -78°C a ta. El alcohol alílico **18** se esterificó con *N*-Boc glicina usando DCC/DMAP en CH_2Cl_2 , para dar **19**. El éster de glicina **19** se sometió a una redistribución de Claisen mediada por ácido de Lewis por complejación con cloruro de cinc anhidro y desprotonación a -78°C con diisopropilamida de litio seguido de calentamiento a temperatura ambiente, para dar **20**.

Esquema 4. Procedimiento General B, Ejemplos 30-47



a. Fosfonoacetato de trietilo, NaH, THF de 0°C a TA b. DIBAL-H, tolueno, de -78°C a TA c. *N*-Boc glicina, DCC, DMAP, CH₂Cl₂, TA d. ZnCl₂, THF, LDA, de -78°C a TA

Etapa 1

5 Éster etílico del ácido ciclopentilidenoacético.

A un matraz de fondo redondo de 500 ml secado a la llama que contenía NaH (5,10 g de una dispersión al 60% en aceite mineral, 128 mmol, 1,10 equiv.) en 120 ml de THF anhidro a 0°C en atmósfera de argón se le añadió gota a gota fosfonoacetato de trietilo (25,6 ml, 128 mmol, 1,10 equiv.) a través de un embudo de adición. La mezcla se dejó calentar a ta, agitando durante 1 h más. Se añadió gota a gota una solución de ciclopentanona (10,3 ml, 116 mmol) en 10 ml de THF anhidro durante 20 min a través de un embudo de adición y la mezcla se dejó en agitación a ta durante 2,5 h. Después, se añadieron éter (200 ml) y agua (100 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó sucesivamente con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida, para dar 17,5 g (98%) del éster deseado en forma de un aceite incoloro.

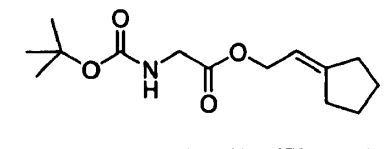
Etapa 2

15 2-Ciclopentilidenetanol

A un matraz de fondo redondo de 500 ml secado a la llama que contenía éster etílico del ácido ciclopentilidenoacético (17,5 g, 113 mmol) en 100 ml tolueno anhidro a -78°C en atmósfera de argón se le añadió gota a gota DIBAL-H (189 ml de una solución 1,5 M en tolueno, 284 mmol, 2,50 equiv.) durante un periodo de 30 min a través de un embudo de adición y después la mezcla se dejó calentar a ta, agitando durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a -78°C y se inactivó mediante la adición cuidadosa de 30 ml de MeOH anhidro. Después de calentar a ta, se añadió sal de Rochelle 1 N (100 ml) y la mezcla se agitó durante 90 min. Después, la mezcla de reacción bifásica se diluyó con Et₂O (200 ml) en un embudo de decantación y las fases se separaron. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, CH₂Cl₂/EtOAc, 10:1) dio 11,6 g (92%) del alcohol alílico deseado en forma de un aceite incoloro.

Etapa 3

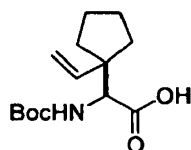
Glicinato de (2-ciclopentilidenoetil)-*N*-(*tert*-butiloxicarbonilo).



A un matraz de fondo redondo de 500 ml secado a la llama que contenía *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)glicina (13,45 g, 76,75 mmol) en 100 ml de CH₂Cl₂ a ta se le añadió el compuesto de la Etapa 2 (8,61 g, 76,75 mmol, 1,00 equiv.) en 20 ml de CH₂Cl₂, seguido de dicitohexilcarbodiimida (16,63 g, mmol, 1,05 equiv.) en 80 ml de CH₂Cl₂. Después, a esta mezcla de reacción se le añadió 4-dimetilaminopiridina (0,94 mg, mmol, 0,10 equiv.) y la mezcla se dejó en agitación durante una noche. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de un embudo de vidrio semi-sinterizado, aclarando con 100 ml de CH₂Cl₂ y se concentró a presión reducida. Después, el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos/EtOAc, gradiente de 20:1 a 1:1), para dar 19,43 g (94%) del éster de glicinilo deseado en forma de un aceite incoloro.

Etapa 4

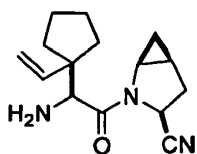
N-(*tert*-Butiloxicarbonil)(1'-vinilciclopentil)-glicina



- 5 Un matraz de fondo redondo de 500 ml secado a la llama en atmósfera de argón se cargó con ZnCl₂ (11,8 g, mmol, 1,20 equiv.) y 20 ml de tolueno. La mezcla se calentó al vacío con agitación vigorosa para retirar por destilación azeotrópica cualquier resto de humedad con el tolueno de destilación, repitiendo este procedimiento (2 veces). Después, el matraz se enfrió a ta en atmósfera de argón, se añadió *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)glicinato de (2-ciclopentilidenoetilo) (19,36 g, 71,88 mmol) mediante una cánula en forma de una solución en 180 ml de THF y después la mezcla se enfrió a -78°C. En un matraz separado de fondo redondo de 200 ml secado a la llama que contenía diisopropilamina (26,3 ml, mmol, 2,60 equiv.) en 90 ml de THF a -78°C se añadió *n*-butillitio (71,89 ml de una solución 2,5 M en hexanos, mmol, 2,5 equiv.) y la mezcla se dejó calentar a 0°C durante 30 min antes de enfriarse de nuevo a -78°C. La diisopropilamina de litio generada de esta manera se añadió gota a gota después mediante una cánula a la mezcla de ZnCl₂ éster a una velocidad constante durante 40 min y la mezcla de reacción resultante se dejó calentar lentamente a ta y en agitación durante una noche. Después, la mezcla de reacción de color amarillo se vertió en un embudo de decantación, se diluyó con 300 ml de Et₂O y la solución orgánica resultante se lavó sucesivamente con 300 ml de HCl 1 N y 300 ml de salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, MeOH al 3% en CH₂Cl₂ con HOAc al 0,5%) dio 17,8 g (92%) del producto aminoácido deseado en forma de un sólido de color blanco. (FAB MH+ 270).

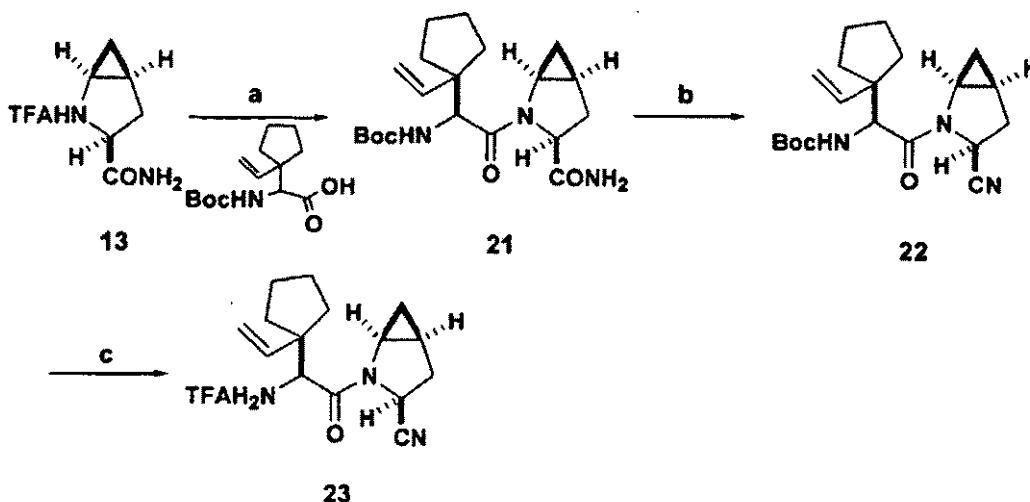
Ejemplo de referencia 30

- 20 **Procedimiento General C:** Acoplamiento de péptidos con 4,5-metano-prolinamida, deshidratación de amida y desprotección final.



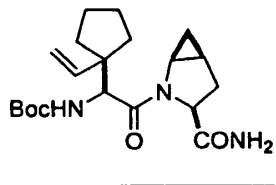
- 25 La sal TFA de la amida **13** se acopló con una diversidad de aminoácidos protegidos racémicos cuaternarios usando HOBT/EDC en DMF a ta, para dar una mezcla de diastereómeros D/L en el aminoácido *N*-terminal. El diastereómero L se aisló cromatográficamente en forma de la amida **21** o en forma del nitrilo **22**. El nitrilo **22** se obtuvo por tratamiento de la amida con POCl₃/imidazol en piridina a -20°C. La diana final **23** se obtuvo por desprotección en condiciones ácidas usando TFA en CH₂Cl₂.

Esquema 5. Procedimiento General C



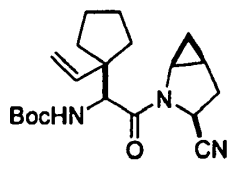
a. EDAC, HOBT, DMF b. POCl₃, piridina, imidazol, -20°C c. TFA, CH₂Cl₂, TA.

Etapa 1



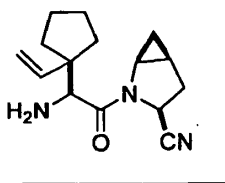
5 El compuesto del Ejemplo 6, Etapa 3 (877 mg, 3,65 mmol) y ácido *N*-Boc ciclopentilvinilamino, descrito en la Etapa 4 del procedimiento general B (1,13 g, 4,20 mmol) se disolvieron en 20 ml de DMF anhidra, se enfriaron a 0°C, a esta mezcla se le añadieron EDAC (1,62 g, 8,4 mmol), HOBT hidrato (2,54 g, 12,6 mmol) y TEA (1,27 g, 12,6 mmol) y la reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se recogió en EtOAc (100 ml), se lavó con H₂O (3 x 20 ml), se secó (Na₂SO₄), y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 100%), para dar 1,38 g (86%) del compuesto de la Etapa 1 (MH+, 378).

10 Etapa 2



15 El compuesto de la Etapa 1 (1,38 g, 3,65 mmol) e imidazol (497 mg, 7,30 mmol) se secaron con azeótropo de tolueno (5 ml x 2), se disolvieron en 10 ml de piridina anhidra, se enfriaron a -30°C en atmósfera de nitrógeno gas y se añadió POCl₃ (2,23 g, 14,60 mmol) mediante una jeringa. La reacción se completó después de 1 h, se evaporó a sequedad y el resto se purificó por dos cromatografías en columna ultrarrápida secuenciales sobre gel de sílice. La primera columna (EtOAc al 100%) se usó para aislar la mezcla de diastereómeros (1,15 g, 88%) de los subproductos de la reacción. La segunda columna (gradiente de elución de metanol al 25%/hexanos a EtOAc al 50%/hexanos) se realizó para resolver la mezcla de diastereómeros y proporcionar 504 mg del nitrilo deseado de la Etapa 2 (MH+360).

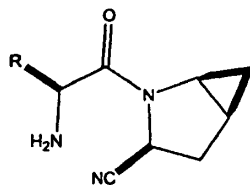
Etapa 3



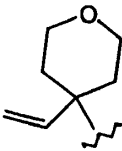

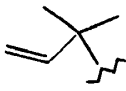
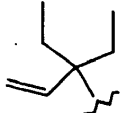
20 El compuesto de la Etapa 2 (32 mg, 0,09 mmol) se disolvió en 1 ml de CH₂Cl₂, se añadió 1 ml de TFA y la reacción se agitó durante 30 min a ta y se evaporó a sequedad. El producto se purificó por cromatografía preparativa en columna de fase inversa sobre una columna YMC S5 ODS de 20 x 250 mm, para dar 12 mg de la sal TFA (liofilizada del agua o aislada después de la evaporación del eluyente y la trituración con éter) del compuesto del título.
25 Condiciones de purificación: gradiente de elución de metanol al 10%/agua/TFA al 0,1% a metanol al 90%/agua/TFA al 0,1% durante 18 min; 5 min mantenido a metanol al 90%/agua/ácido trifluoroacético al 0,1%. Caudal: 20 ml/min. Longitud de onda de detección: 220.

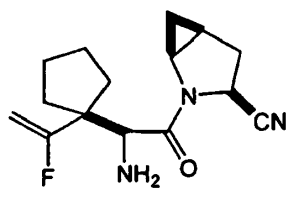
30 Los Ejemplos de referencia 30-39 se prepararon por los procedimientos indicados en el Procedimiento General B y en el Procedimiento General C a partir de de ciclopentanona, ciclobutanona, ciclohexanona, cicloheptanona, ciclooctanona, *cis*-3,4-dimetilciclopentanona y 4-piranona, ciclopropanoetilhemiacetal, acetona y 3-pentanona, respectivamente.

Tabla 2

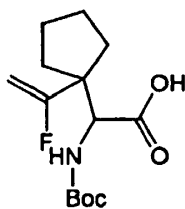


Ejemplo de referencia	R	EM [M + H]
30		260
31		246
32		274
33		288
34		302
35		288
36		276

Ejemplo de referencia	R	EM [M + H]
		
37*		232
38		234
39		262
* El compuesto de la Etapa 3 se preparó mediante el procedimiento descrito en Tetrahedron Letters 1986, 1281-1284.		

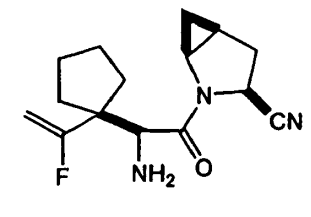
Ejemplo de referencia 40

Etapa 1



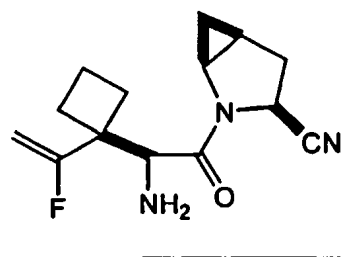
- 5 El compuesto de la Etapa 1 se preparó empleando el procedimiento general B partiendo de ciclopentanona y fosonoacetato de 2-fluoro-trietilo en lugar de fosonoacetato de trietilo.

Etapa 2

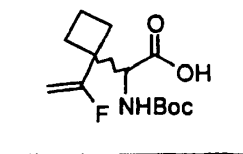


El compuesto del título se preparó por el acoplamiento peptídico del ácido de la Etapa 1 seguido de deshidratación y desprotección final como se describe en el procedimiento general C [EM (M+H) 278].

5 **Ejemplo de referencia 41**

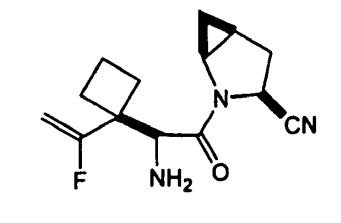


Etapa 1



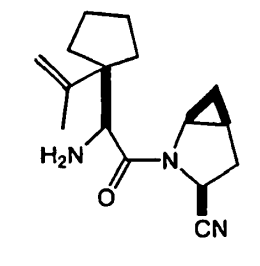
10 El compuesto de la Etapa 1 se preparó empleando el procedimiento general B partiendo de ciclobutanona y fosfonoacetato de 2-fluoro-trietilo en lugar de fosfonoacetato de trietilo.

Etapa 2

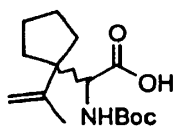


El compuesto del título se preparó por el acoplamiento peptídico del ácido de la Etapa 1 seguido de deshidratación y desprotección final como se describe en el procedimiento general C. EM (M+H) 264.

15 **Ejemplo de referencia 42**

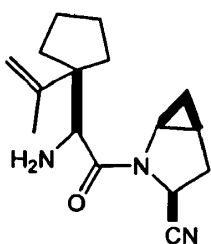


Etapa 1



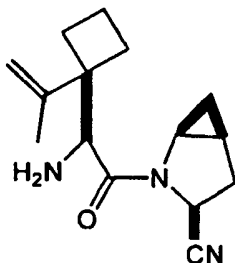
El compuesto de la Etapa 1 se preparó empleando el procedimiento general B partiendo de ciclopentanona y fosfonopropionato de trietilo en lugar de fosonoacetato de trietilo.

5 Etapa 2



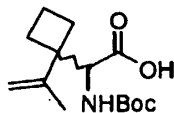
El compuesto del título se preparó por el acoplamiento peptídico del ácido de la Etapa 1 seguido de deshidratación y desprotección final como se describe en el procedimiento general C. EM (M+H) 274

Ejemplo de referencia 43



10

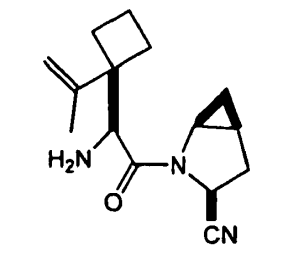
Etapa 1



El compuesto de la Etapa 1 se preparó empleando el procedimiento general B partiendo de ciclobutanona y fosfonopropionato de trietilo en lugar de fosonoacetato de trietilo.

15

Etapa 2

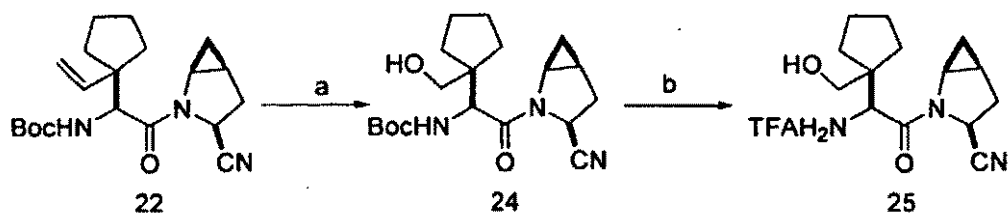


El compuesto del título se preparó por el acoplamiento peptídico del ácido de la Etapa 1 seguido de deshidratación y desprotección final como se describe en el procedimiento general C. EM (M+H) 260.

5 Ejemplo de referencia 44

Procedimiento General D: Escisión oxidativa del sustituyente de vinilo por ozonólisis. El ciclopentilvinil nitrilo protegido **22** se trató con ozono durante 6-8 min y se sometió a inactivación reductora con borohidruro sódico para formar directamente el análogo de hidroximetilo **24**. Este compuesto se desprotegió en condiciones ácidas con TFA en CH₂Cl₂ a 0°C, para dar el compuesto diana **25**.

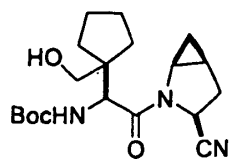
10 Esquema 6, Procedimiento general D, Ejemplos de referencia 44, 46, 48



a. O₃, MeOH:CH₂Cl₂, 10:4, -78°C; después NaBH₄, de -78°C a 0°C, 79%

b. TFA:CH₂Cl₂, 1:2, 0°C.

Etapa 1

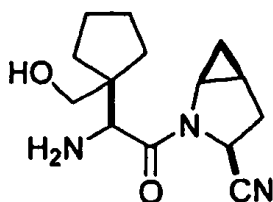


15

El compuesto de ciclopentilvinilo preparado en la Etapa 2 del procedimiento general C (1,28 g, 3,60 mmol) se disolvió en 56 ml de una mezcla 2:5 de CH₂Cl₂:metanol, se enfrió a -78°C y se trató con una corriente de ozono hasta que la mezcla de reacción tomó un color azul, momento en el que se añadió NaBH₄ (566 mg, 15,0 mmol, 4,2 equiv.) y la reacción se calentó a 0°C. Después de 30 min, la reacción se interrumpió con 2 ml de NaHCO₃ acuoso saturado y después se calentó a ta. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se recogió en EtOAc. Se añadió una pequeña cantidad de agua para disolver los materiales inorgánicos y las fases se separaron. La fase de EtOAc se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó para dar un aceite que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con EtOAc, para dar 922 mg (71%) del compuesto de la Etapa 1. EM (M+H) 364.

20

Etapa 2

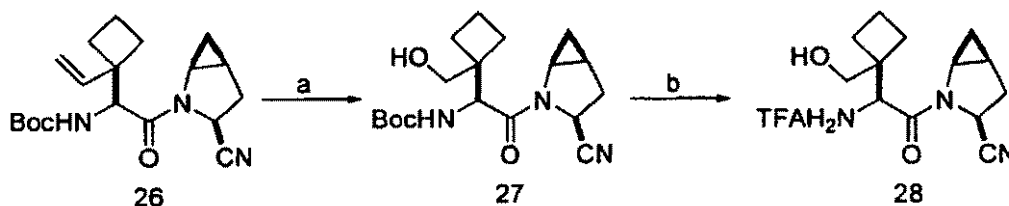


5 El Compuesto de la Etapa 1 (900 mg, 2,48 mmol) se disolvió en 60 ml de CH_2Cl_2 , se enfrió a 0°C y se trató con 20 ml de TFA destilado recientemente. La reacción se completó en 80 min y la mezcla se evaporó a sequedad y se purificó por HPLC preparativa (YMC S5 ODS de 30 x 100 mm, gradiente de 18 minutos de Disolv. A al 80%:Disolv. B a Disolv. B al 100%, Disolvente A = MeOH al 10%- H_2O al 90%-TFA al 0,1%, Disolvente B = MeOH al 90%- H_2O al 10%-TFA al 0,1%, el producto se recogió en 5,1-6,5 min) para dar, después de la liofilización del agua, 660 mg (71%) del compuesto del título, sal TFA en forma de un liofilizado de color blanco. (MH+264).

Ejemplo de referencia 45

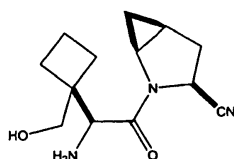
10 **Procedimiento General E:** Escisión oxidativa del sustituyente de vinilo con tetraóxido de osmio-peryodato sódico seguido de reducción con borohidruro sódico para dar el alcohol. La ciclobutilolefina **26** se trató con tetraóxido de osmio y peryodato sódico en THF:agua, 1:1, y el aldehído intermedio se aisló en bruto y se redujo inmediatamente con borohidruro sódico, para dar **27** con un rendimiento del 56%. Las condiciones de desprotección convencionales usando TFA produjeron el compuesto diana **28**.

15 **Esquema 7, Procedimiento general E, Ejemplos de referencia 45, 47**

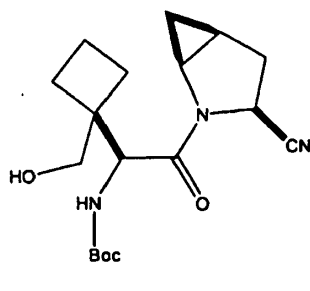


a. OsO_4 , THF: H_2O , 1:1; NaIO_4 ; tratamiento, después NaBH_4 , MeOH, TA. 56%

b. TFA: CH_2Cl_2 , 1:2, de 0°C a TA



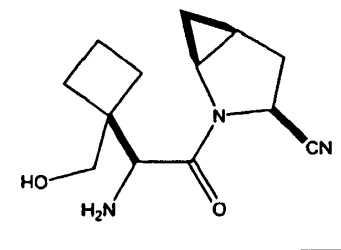
20 Etapa 1



El compuesto de ciclobutilvinilo protegido con *N*-Boc (Ejemplo 31, preparado por el procedimiento general C) (0,16 g, 0,46 mmol) se disolvió en 10 ml de una mezcla 1:1 de THF:agua y se trató con OsO_4 (12 mg, catalizador) y NaIO_4

- 5 (0,59 g, 2,76 mmol, 6 equiv.). Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de éter y 10 ml de agua. Las fases se equilibraron y la fracción orgánica se lavó una vez con una solución de NaHCO_3 , se secó sobre MgSO_4 y se concentró, para dar un aceite oscuro. El aceite se diluyó con 10 ml de metanol y se trató con NaBH_4 (0,08 g, 2,0 mmol). La mezcla se volvió muy oscura, después de 30 min se diluyó con éter y la reacción se interrumpió con una solución acuosa de NaHCO_3 . La mezcla se equilibró y las fases se separaron. La fracción orgánica se lavó con soluciones de NaHCO_3 y HCl 0,1 M. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO_4) y se concentraron, para dar 90 mg (56%) del compuesto de la Etapa 1 en forma de un aceite oscuro.

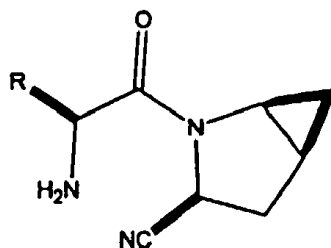
Etapa 2



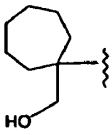
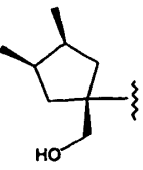
- 10 El compuesto de la Etapa 1 (90 mg, 0,26 mmol) se disolvió en 3 ml de CH_2Cl_2 , se enfrió a 0°C y se trató con 3 ml de TFA recién destilado. La reacción se completó en 80 min, se evaporó a sequedad y se purificó por HPLC preparativa (YMC S5 ODS de 30 x 100 mm, gradiente de 10 minutos de A al 100% a B al 100%, Disolvente A = MeOH al 10%-H₂O al 90%-TFA al 0,1%, Disolvente B = MeOH al 90%-H₂O al 10%-TFA al 0,1%, para dar, después de la retirada del agua, 50 mg (60%) del compuesto del título. (MH+250).

15

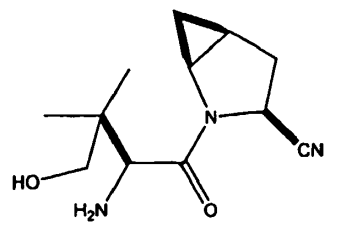
Tabla 3



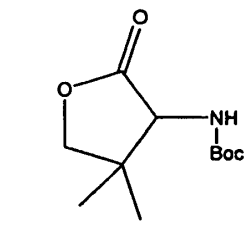
Ejemplo de referencia	R	Procedimiento de preparación	[M + H]
44		Ozonolisis/borohidruo	264
45		Osmio/periodato/borohidruo	250
46		Ozonolisis/borohidruo	278

Ejemplo de referencia	R	Procedimiento de preparación	[M + H]
47		Osmio/periodato/borohidruro	292
48		Ozonolisis/borohidruro	292

Ejemplo de referencia 49



Etapa 1



5

Parte A. Un matraz de 50 ml se cargó con dihidro-4,4-dimetil-2,3-furandiona (5,0 g, 39,0 mmol), ácido acético (10 ml), acetato sódico (3,82 g, 39,0 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (2,71 g, 39,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a ta y se concentró a presión reducida para retirar la mayor parte del ácido acético. El resto se vertió en agua (100 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 40 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, para dar un aceite incoloro que solidificó después de un periodo de reposo.

10

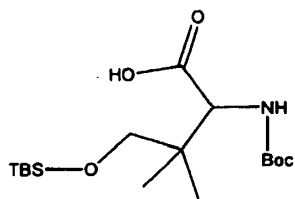
Parte B. Un matraz de fondo redondo de 200 ml se cargó con el sólido de la Parte A (@ 39 mmol) y se diluyó con 80 ml de etanol y 39 ml de HCl 2 N (78 mmol). La mezcla se trató con 1,0 g de Pd al 5%/carbono y la mezcla se desgasificó. El matraz se puso en una atmósfera de H₂ durante 8 h. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró, para dar un sólido de color blanquecino.

15

Parte C. Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con el sólido de la Parte B y se diluyó con THF (50 ml) y agua (15 ml). La mezcla se trató con dicarbonato de di-*tert*-butilo (12,7 g, 117 mmol) y bicarbonato sódico (10,0 g, 11,7 mmol). Después de 4 h de agitación, la mezcla se diluyó con 50 ml de éter y 50 ml de agua. Las fases se separaron y la fracción orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con EtOAc al 30% en hexanos, para dar 2,00 g (rendimiento total del 22%) del compuesto de la Etapa 1 en forma de un sólido de color blanco.

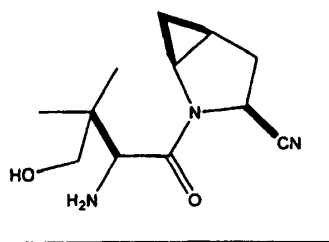
20

Etapa 2



5 A una solución agitada del compuesto de la Etapa 1 (1,00 g, 3,80 mmol) en THF (20 ml) a t_a en atmósfera de nitrógeno se le añadieron LiOH hidrato (0,16 g, 3,80 mmol) y después agua (5 ml). La reacción se agitó a 40°C durante 0,5 h y después se enfrió a t_a . La mezcla se concentró a sequedad y el resto se destiló del THF (2 veces), tolueno (2 veces) y THF (1 vez). El vidrio restante se diluyó con 5 ml de THF y se trató con imidazol (0,63 g, 9,19 mmol) seguido de cloruro de *t*-butil-dimetilsililo (1,26 g, 8,36 mmol). La reacción se agitó durante una noche y se interrumpió con 10 ml de metanol. Después de 1 h de agitación, la mezcla se concentró. Se añadió una porción adicional de metanol se añadió y la mezcla se concentró. El aceite se diluyó con éter y HCl 0,1 N (pH 2). Las fases se equilibraron y la fase acuosa se extrajo. La fracción orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró, para dar 1,25 g (83%) del compuesto de la Etapa 2 en forma de un vidrio incoloro.

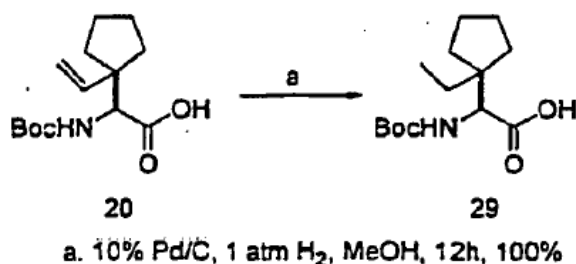
Etapa 3



15 El compuesto del título se preparó por el acoplamiento peptídico de la Etapa 2 ácido carboxílico con la amina del Ejemplo 6, Etapa 3, seguido de deshidratación y desprotección como se ha indicado en el Procedimiento General C. EM (M+H) 238.

Procedimiento General F: Hidrogenación Catalítica del sustituyente de vinilo. Como se muestra en el Esquema 8, el aminoácido sustituido con vinilo protegido **20** se transformó en el análogo saturado correspondiente **29** por hidrogenación catalítica usando Pd al 10%/C e hidrógeno a presión atmosférica.

20 **Esquema 8, Procedimiento general F, Ejemplos de referencia 50-56**

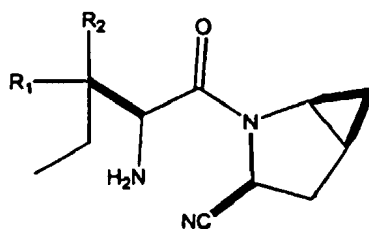


Etapa 1.

25 La *N*-(*tert*-Butiloxicarbonil)(1'-vinilciclopentil)glicina (2,23 g, 8,30 mmol) se disolvió en 50 ml de MeOH y se puso en un recipiente de hidrogenación purgado con argón. A esta mezcla se le añadió Pd al 10%-C (224 mg, 10% p/p) y la reacción se agitó en 1 atm de H_2 a t_a durante 12 h. La reacción se filtró a través de celite, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 1:9 de metanol: CH_2Cl_2 , para dar el compuesto de la Etapa 1 en forma de un vidrio. (FAB MH+ 272)

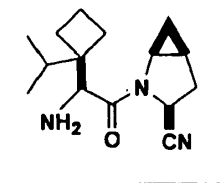
30 Los Ejemplos 50-56 se prepararon por el acoplamiento peptídico de aminoácidos (donde el sustituyente de vinilo se ha hidrogenado de acuerdo con el procedimiento general F) seguido de deshidratación y desprotección como se describe en el procedimiento general C.

Tabla 4



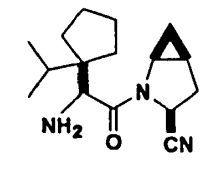
Ejemplo	R1, R2	EM [M + H]
50	Ciclopentilo	262
51	ciclobutilo	248
52	cicloheptilo	290
53	4-piraniilo	278
54	metilo, metilo	236
55	etilo, etilo	264
56	metilo, etilo	250

5 Ejemplo de referencia 57



El compuesto del título en el Ejemplo 57 se preparó por el acoplamiento peptídico del aminoácido de isopropil ciclobutano (donde el sustituyente de olefina se ha hidrogenado de acuerdo con el procedimiento general F) seguido de deshidratación y desprotección como se describe en el procedimiento general C.

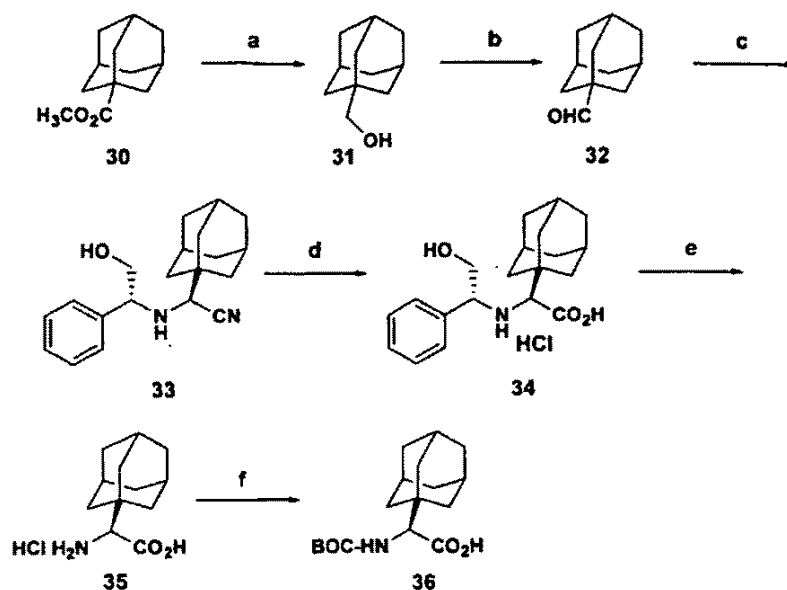
10 Ejemplo de referencia 58



El compuesto del título en el Ejemplo 58 se preparó por el acoplamiento peptídico del aminoácido de isopropil ciclopentano (donde el sustituyente de olefina se ha hidrogenado de acuerdo con el procedimiento general F) seguido de deshidratación y desprotección como se describe en el procedimiento general C. EM (M+H) 276

- 15 **Procedimiento General G:** *L*-Aminoácidos sintetizados por Reacción Asimétrica de Strecker. Se esterificó ácido adamantilcarboxílico disponible en el mercado en MeOH con HCl a la temperatura de reflujo o usando trimetilsilildiazometano en Et₂O/metanol, para dar **30**. El éster se redujo, para dar el alcohol **31** con LAH en THF y después se sometió a una oxidación de Swern, para dar el aldehído **32**. El aldehído **32** se transformó en **33** en condiciones asimétricas de Strecker con KCN, NaHSO₃ y *R*-(-)-2-fenilglicinol. El nitrilo de **33** se hidrolizó en
- 20 condiciones fuertemente ácidas usando HCl 12M en HOAc, para dar **34**. El auxiliar quiral se retiró por reducción catalítica usando catalizador de Pearlman en metanol ácido a 344,74 kPa (50 psi) de hidrógeno, para dar **35** y el grupo amino resultante se protegió en forma del *t*-butilcarbamato, para dar **36**.

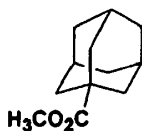
Esquema 9, Procedimiento general G, Ejemplos de referencia 59-64



a. LaH, THF, de 0°C a TA, 96% b. ClCOCOCI, DMSO, CH₂Cl₂, -78°C, 98% c. R-(-)-2-Fenilglicinol, NaHSO₃, KCN d. HCl 12 M, HOAc, 80°C, 16 h, 78% e. Pd(OH)₂ al 20%, 344,74 kPa (50 psi) de H₂, MeOH: HOAc, 5:1 f. (Boc)₂O, K₂CO₃, DMF, 92%, 2 etapas

5

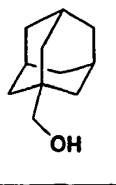
Etapa 1



10

Se disolvió ácido adamantano-1-carboxílico (10,0 g, 55 mmol, 1 equiv.) en una mezcla de Et₂O (160 ml) y MeOH (40 ml), se trató con trimetilsilil diazometano (2,0 M en hexano, 30 ml, 60 mmol, 1,1 equiv.) y se agitó a ta durante 3 h. Después, los volátiles se retiraron por evaporación rotatoria y el producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (5 x 15 cm) con CH₂Cl₂ al 40%/hexanos, para dar el producto en forma de un sólido cristalino de color blanco (10,7 g, 100%).

Etapa 2



15

El compuesto de la Etapa 1 (10,7 g, 0,055 mmol, 1 equiv.) se disolvió en THF anhidro (150 ml) en atmósfera de argón y se trató con una solución de LiAlH₄ (1 M en THF, 69 ml, 69 mmol, 1,25 equiv.). Después de agitar a ta durante 1,5 h, la reacción se enfrió a 0°C y se interrumpió secuencialmente con H₂O (5,1 ml), NaOH ac. al 15% (5,1 ml) y H₂O (10,2 ml). Después de agitar a ta durante 15 min, la suspensión se filtró al vacío y los sólidos se lavaron con EtOAc (2 x 100 ml). El filtrado se concentró por evaporación rotatoria y el sólido resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (5 x 15 cm) con EtOAc al 10%/CH₂Cl₂. Esto produjo el producto de la Etapa 2 en forma de un sólido de color blanco (8,74 g, 96%).

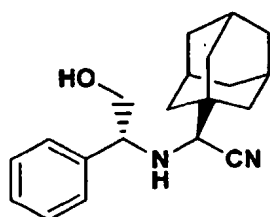
20

Etapa 3



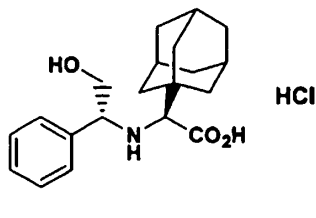
5 Un matraz de 3 bocas secado al horno equipado con un embudo de adición de 125 ml se cargó con CH_2Cl_2 anhidro (150 ml) y DMSO anhidro (10,3 ml, 0,145 mol, 2,5 equiv.) en atmósfera de argón y se enfrió a -78°C . La adición lenta
 10 gota a gota de cloruro de oxalilo (6,7 ml, 0,0768 mol, 1,32 equiv.) seguido de agitación durante 15 min proporcionó un aducto de DMSO activado. Éste se trató con una solución del compuesto de la Etapa 2 (9,67 g, 58,2 mmol, 1 equiv.) en CH_2Cl_2 seco (75 ml) y la reacción se dejó en agitación durante 1 h. Después, la mezcla de color blanco resultante se trató gota a gota con trietilamina (40,5 ml, 0,291 mol, 5 equiv.). Después de 30 min, el baño de refrigeración se retiró y la reacción se interrumpió secuencialmente con KH_2PO_4 ac. frío al 20% (25 ml) y H_2O fría (150 ml). Después de agitar a ta durante 15 min, la mezcla se diluyó con Et_2O (400 ml) y las fases se separaron. Los extractos orgánicos se lavaron con KH_2PO_4 ac. frío al 10% (3 x 150 ml) y NaCl ac. sat. (100 ml). Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (5 x 10 cm) con CH_2Cl_2 , para dar el compuesto de la Etapa 3 en forma de un sólido de color blanco (9,40 g, 98%).

15 Etapa 4



20 El compuesto de la Etapa 3 (9,40 g, 57 mmol, 1 equiv.) se suspendió en H_2O (145 ml) y se enfrió a 0°C . La mezcla se trató con NaHSO_3 (5,95 g, 57 mmol, 1 equiv.), KCN (4,0 g, 59 mmol, 1,04 equiv.) y una solución de (*R*)-(-)-fenilglicinol (8,01 g, 57 mmol, 1 equiv.) en MeOH (55 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h y después se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla se enfrió a ta y se añadieron 200 ml de EtOAc. Después de mezclar durante 15 min, las fases se separaron. La fracción acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (6,4 x 20 cm) con EtOAc al 20%/hexanos, para dar el producto (*R,S*) deseado en forma de un sólido de color blanco (11,6 g, 37,4 mmol, 65%): EM m/e 311 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

25 Etapa 5



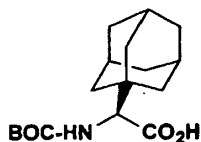
30 El nitrilo de la Etapa 4 (5,65 g, 18 mmol) se calentó en HCl conc. (120 ml) y HOAc (30 ml) a 80°C durante 18 h, momento en el que la reacción se enfrió en un baño de hielo. La filtración al vacío del precipitado resultante produjo el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (5,21 g, 14 mmol, 78%). EM m/e 330 ($\text{m}+\text{H}$)⁺.

Etapa 6

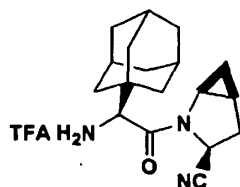


5 El compuesto de la Etapa 6 (5,21 g, 14 mmol) se disolvió en MeOH (50 ml) y HOAc (10 ml) y se hidrogenó con H₂ (50 psi) y catalizador de Pearlman (Pd(OH)₂ al 20%, 1,04 g, 20% p/p) durante 18 h. La reacción se filtró a través de un filtro de membrana PTFE y el catalizador se lavó con MeOH (3 x 25 ml). El filtrado se concentró por evaporación rotatoria, para dar un sólido blanco. El producto se usó en la Etapa 7 sin purificación adicional.

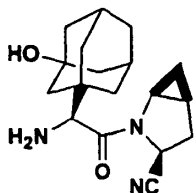
Etapa 7



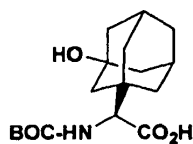
10 El compuesto en bruto de la Etapa 6 (@ 14 mmol) se disolvió en DMF anhidra (50 ml) en atmósfera de argón y se trató con K₂CO₃ (5,90 g, 42 mmol, 3 equiv.) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (3,14 g, 14 mmol, 1 equiv.) en atmósfera de argón a ta. Después de 19 h, la DMF se retiró por evaporación rotatoria (bomba) y el residuo se secó adicionalmente a presión reducida. El residuo se mezcló con H₂O (100 ml) y Et₂O (100 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se hizo alcalina con Et₂O (2 x 100 ml) para retirar el subproducto de la etapa de hidrogenólisis. La fase acuosa se enfrió a 0°C, se diluyó con EtOAc (200 ml) y se agitó vigorosamente mientras se acidificaba cuidadosamente la fase acuosa a pH 3 con HCl ac. 1 N. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el filtrado se concentró por evaporación rotatoria. El residuo se purificó con una columna ultrarrápida de SiO₂ (5 x 12 cm) con MeOH al 5%/CH₂Cl₂ + HOAc al 0,5%. El producto se extrajo con hexanos, para dar el producto en forma de una espuma de color blanco (4,07 g, 13 mmol, 92%): EM m/e 310 (m+H)⁺.

20 **Ejemplo de referencia 59**

El compuesto del título en el Ejemplo 59 se preparó por el acoplamiento peptídico del compuesto de la Etapa 7 del procedimiento general G seguido de deshidratación y desprotección como se describe en el procedimiento general C. EM m/e 300 (m+H)⁺.

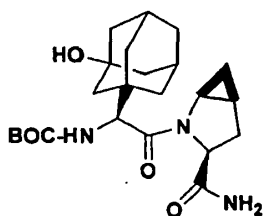
25 **Ejemplo de referencia 60**

Etapa 1



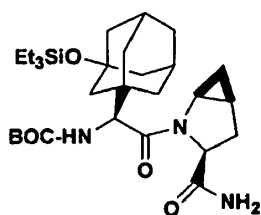
Una solución de KMnO_4 (337 mg, 2,13 mmol, 1,1 equiv.) en KOH ac. 2% (6 ml) se calentó a 60°C , se añadió en porciones el Compuesto de la Etapa 7 del procedimiento general G (600 mg, 1,94 mmol, 1 equiv.) y el calentamiento se aumentó hasta 90°C . Después de 1,5 h, la reacción se enfrió a 0°C , se añadió EtOAc (50 ml) y la mezcla se acidificó cuidadosamente a pH 3 con HCl 1 N. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (3,8 x 15 cm) con MeOH al 2% (200 ml), 3% (200 ml), 4% (200 ml) y 5% (500 ml)/ CH_2Cl_2 + HOAc al 0,5%. Después del aislamiento del producto, el material se extrajo con hexanos, para dar un sólido blanco (324 mg, 51%): EM m/e 326 (m+H)⁺.

Etapa 2



El compuesto de la Etapa 1 (404 mg, 1,24 mmol, 1 equiv.) se disolvió en DMF anhidra (10 ml) en atmósfera de argón y se enfrió a 0°C . Se añadieron en orden los siguientes compuestos: sal del Ejemplo 6, Etapa 3 (328 mg, 1,37 mmol, 1,1 equiv.), HOBT (520 mg, 3,85 mmol, 3,1 equiv.), EDAC (510 mg, 2,61 mmol, 2,1 equiv.) y TEA (0,54 ml, 3,85 mmol, 3,1 equiv.). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta durante una noche y la DMF se retiró por evaporación rotatoria (bomba). El resto se secó adicionalmente al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con NaHCO_3 ac. sat. (50 ml) y NaCl ac. sat. (25 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró por evaporación rotatoria. El producto se purificó cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (3,8 x 15 cm) con un gradiente de 6% (200 ml), 7% (200 ml) y 8% (500 ml) de MeOH/ CH_2Cl_2 , para dar el producto en forma de un sólido de color blanco (460 mg, 1,06 mmol, 85%): EM m/e 434 (m+H)⁺.

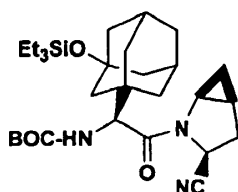
Etapa 3



El compuesto de la Etapa 2 (95 mg, 0,22 mmol, 1 equiv.) se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (2,5 ml) en atmósfera de argón y se enfrió a -78°C . La mezcla se trató con diisopropiletilamina (65 μl , 0,37 mmol, 1,7 equiv.) y triflato de trietilsililo (75 μl , 0,33 mmol, 1,5 equiv.), y se agitó a 0°C durante 1,5 h. La reacción se mezcló con MeOH (0,5 ml), gel de sílice (200 mg) y H_2O (2 gotas) y se agitó a ta durante 18 h. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y el residuo se purificó cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (2,5 x 10 cm) con MeOH al 4%/ CH_2Cl_2 , para dar el producto (92 mg, 0,17 mmol, 77%): EM m/e 548 (m+H)⁺.

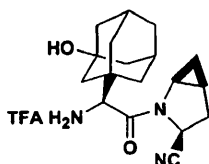
30

Etapa 4

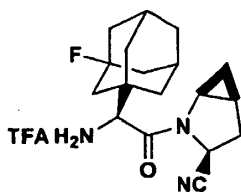


5 El compuesto de la Etapa 3 (90 mg, 0,16 mmol, 1 equiv.) se disolvió en piridina anhidra (2 ml) en atmósfera de argón y se enfrió a -30°C . El tratamiento con imidazol (24 mg, 0,35 mmol, 2,1 equiv.) y oxiclورو de fósforo (66 μl , 0,67 mmol, 4,1 equiv.) y la agitación continua a -30°C durante 45 min dieron una suspensión pegajosa. Los volátiles se retiraron por evaporación rotatoria y la torta se secó adicionalmente a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (2,5 x 10 cm) con EtOAc al 7%/CH₂Cl₂, para dar el producto en forma de una espuma de color blanco (76 mg, 87%): EM m/e 530 (m+H)⁺

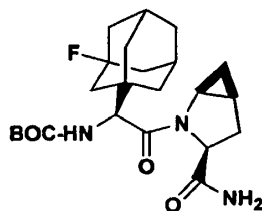
Etapa 5



10 El compuesto de la Etapa 4 (76 mg, 0,14 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (1 ml), se enfrió a 0°C , se trató con TFA (1 ml) y H₂O (2 gotas) y se agitó durante 1,5 h a 0°C . Los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria y el residuo se extrajo con tolueno (5 ml) y se secó a presión reducida. La trituración con Et₂O produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (54 mg, 88%): EM m/e 316 (m+H)⁺.

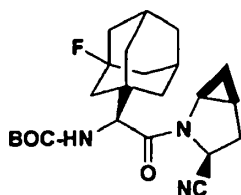
15 **Ejemplo de referencia 61**

Etapa 1



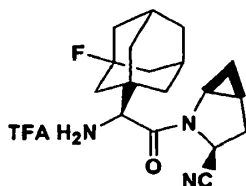
20 Un matraz secado al horno y purgado con argón se cargó con CH₂Cl₂ anhidro (3 ml) y se enfrió a -78°C . El tratamiento con trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST, 60 μl , 0,45 mmol, 1,5 equiv.), seguido de una solución del compuesto del Ejemplo 60, la Etapa 2 (131 mg, 0,30 mmol, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ seco (3 ml). Después de 15 min, la reacción se vertió en un embudo de decantación que contenía NaHCO₃ ac. sat. (25 ml) y las fases se separaron. La fracción acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (25 ml) y después los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (2,5 x 10 cm) con MeOH al 5%/CH₂Cl₂, para dar el compuesto de la Etapa 1 (124 mg, 0,29 mmol, 94%): EM m/e 436 (m+H)⁺.

Etapa 2



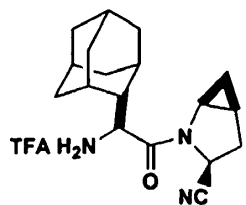
5 La amida fluorada de la Etapa 1 (161 mg, 0,37 mmol, 1 equiv.) se disolvió en piridina anhidra (4 ml) en atmósfera de argón y se enfrió a -30°C . La mezcla se trató con imidazol (54 mg, 0,77 mmol, 2,1 equiv.) y oxocloruro de fósforo (143 μl , 1,52 mmol, 4,1 equiv.) y se agitó a -30°C durante 40 min. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y se secó adicionalmente a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (2,5 x 10 cm) con EtOAc al 5%/CH₂Cl₂, para dar el compuesto de la Etapa 2 en forma de una espuma de color blanco (126 mg, 82%): EM m/e 418 (m+H)⁺.

Etapa 3

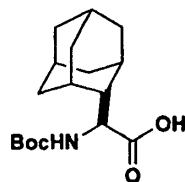


10 El compuesto de la Etapa 2 (125 mg, 0,30 mmol) se disolvió en TFA/CH₂Cl₂ (1:1 v/v, 2 ml) y se agitó a ta. Después de 30 min, los disolventes se retiraron por evaporación rotatoria, el material restante se extrajo con tolueno (2 x 5 ml) y el sólido se secó a presión reducida. La trituración con Et₂O produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (93 mg, 0,21 mmol, 72%): EM m/e 318 (m+H)⁺.

15 Ejemplo de referencia 62

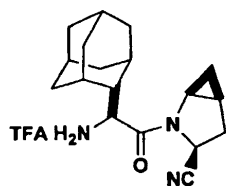


Etapa 1



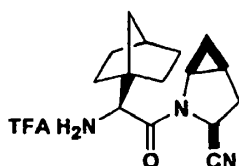
20 El compuesto de la Etapa 1 se preparó partiendo con 2-adamantanal y se elaboró para dar el Boc-aminoácido homocirral por una síntesis asimétrica de Strecker de acuerdo con el procedimiento general G.

Etapa 2

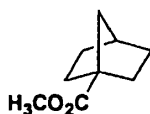


5 El compuesto del título en el Ejemplo 62 se preparó por el acoplamiento peptídico del 2-adamantil aminoácido descrito en la Etapa 1 seguido de deshidratación y desprotección como se describe en el procedimiento general C.EM (M+H) 300.

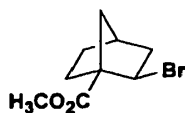
Ejemplo de referencia 63



Etapa 1



10 Un matraz secado al horno equipado con un condensador y tubo de secado se cargó con ácido norbornano-2-carboxílico (4,92 g, 35 mmol, 1 equiv.) y se trató con bromo (2,1 ml, 41 mmol, 1,15 equiv.) y tricloruro de fósforo (0,153 ml, 1,8 mmol, 0,05 equiv.). La mezcla se calentó a 85°C durante 7 h protegiéndose de la luz. Se añadió más cantidad de bromo (0,4 ml, 7,8 mmol, 0,22 equiv.) con calentamiento continuo durante 1 h. La mezcla se enfrió a ta y se añadió Et₂O (100 ml). La mezcla se lavó con NaHSO₃ ac. al 10% (50 ml), H₂O (2 x 50 ml) y salmuera (25 ml). La fracción de éter se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró por evaporación rotatoria. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (5 x 15 cm) con MeOH del 2% al 4%/CH₂Cl₂ + HOAc al 0,5%. El producto se extrajo con hexanos para retirar el HOAc residual. El material aislado constaba de dos materiales inseparables (4,7 g) que se usaron sin purificación adicional en la siguiente etapa.



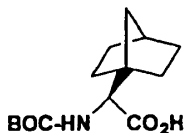
20 El producto en bruto anterior, ácido exo-2-bromonorbornano-1-carboxílico (4,7 g, impuro) en Et₂O (80 ml) y MeOH (20 ml), se mezcló con trimetilsilildiazometano (2,0 M en hexano, 11,8 ml, 23,6 mol), y se agitó a ta durante 1 h. El disolvente se retiró por evaporación rotatoria y la purificación del aceite por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (5 x 18 cm) con un gradiente de CH₂Cl₂/hexanos (600 ml cada uno del 20% y 30%) seguido de CH₂Cl₂ produjo el producto en forma de un sólido de color blanco (3,97 g, 0,017 mol, 79% en 2 etapas): EM m/e 233/235 (m+H)⁺.



30 Se disolvió exo-2-bromonorbornano-1-carboxilato de metilo (2,0 g, 8,58 mmol, 1 equiv.) en THF anhidro (50 ml) en un matraz de 3 bocas secado al horno equipado con un condensador y se purgó con argón. La mezcla se trató con AIBN (288 mg, 1,71 mmol, 0,2 equiv.) e hidruro de tributilestaño (3,6 ml, 12,87 mmol, 1,5 equiv.) y después se calentó a reflujo durante 2 h. El matraz se enfrió a ta y el THF se retiró por evaporación rotatoria, para dar el

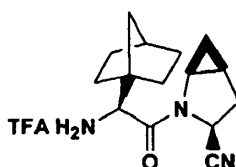
producto en bruto. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (5 x 10 cm) con EtOAc al 5%/hexanos. El material resultante se usó en la siguiente Etapa sin purificación adicional.

Etapa 2



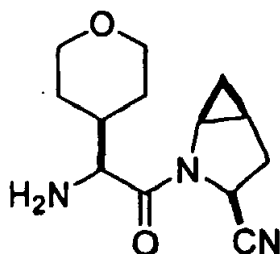
- 5 El compuesto de la Etapa 1 se preparó partiendo con carboxilato de 1-norbonilmetilo y se elaboró para dar el Boc aminoácido homoquiral por una síntesis asimétrica de Strecker de acuerdo con el procedimiento general G.

Etapa 3

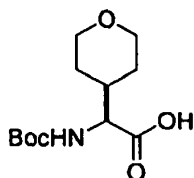


- 10 El compuesto del título en el Ejemplo 63 se preparó por el acoplamiento peptídico del 1-norbonil aminoácido descrito en la Etapa 2, seguido de deshidratación y desprotección como se describe en el procedimiento general C. EM (M+H) 260.

Ejemplo de referencia 64

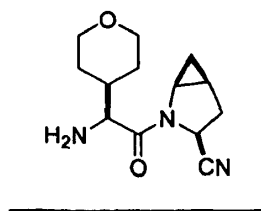


Etapa 1



- 15 El compuesto de la Etapa 1 se preparó partiendo con 4-formilpirano y se elaboró para dar el Boc aminoácido homoquiral por una síntesis asimétrica de Strecker de acuerdo con el procedimiento general G.

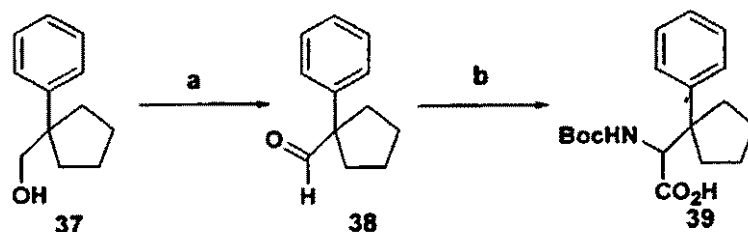
Etapa 2



5 El compuesto del título en el Ejemplo 64 se preparó por el acoplamiento peptídico del 4-piranyl aminoácido descrito en la Etapa 2, seguido de deshidratación y desprotección como se describe en el procedimiento general C. EM (M+H) 250.

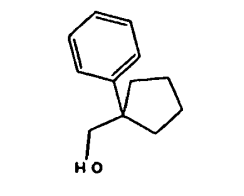
Procedimiento General H: Síntesis de Strecker de aminoácidos racémicos.

Esquema 10, Procedimiento general H, Ejemplos de referencia 65-66



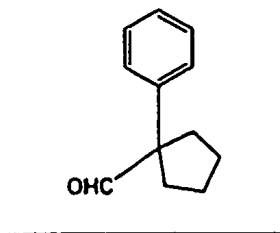
a. celite, PCC, CH₂Cl₂, TA, 91% b. NH₄Cl, MeOH; HCl 12 M, HOAc, (Boc)₂O, TEA, DMF

10 Etapa 1



15 A una solución agitada de ácido 1-fenilciclo-1-pentano-carboxílico (5,00 g, 26,3 mmol) en 25 ml de THF a 0°C se le añadió LAH (52 ml, 52 mmol, 1 M) en THF. La mezcla de reacción se calentó lentamente a ta y después se calentó a reflujo durante 18 h. La reacción se interrumpió de acuerdo con el procedimiento de Fieser: adición cuidadosa de 2 ml de agua; 6 ml de NaOH al 15% en agua; y 2 ml de agua. La mezcla bifásica se diluyó con 100 ml de éter y el sólido granular de color blanco se retiró por filtración. La fracción de éter se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó, para dar 4,30 g (93%) del compuesto de la Etapa 1.

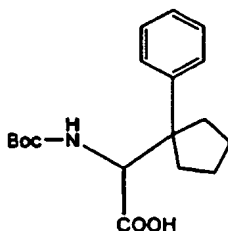
Etapa 2



20 A una solución agitada del compuesto de la Etapa 1 (0,80 g, 4,50 mmol) en 15 ml de CH₂Cl₂ a ta se le añadió celite (5 g) seguido de PCC (1,95 g, 5,00 mmol). Después de agitar durante 3 h, la mezcla de reacción se diluyó con 40 ml de CH₂Cl₂ y se filtró a través de celite. El filtrado se filtró una vez más a través de gel de sílice, para dar como

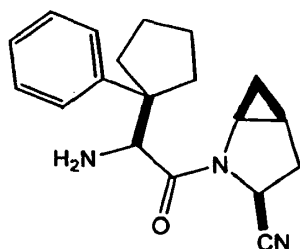
resultado un filtrado incoloro. La fracción de CH_2Cl_2 se evaporó, para dar 0,7,2 g (91%) del aldehído en forma de un aceite incoloro.

Etapa 3



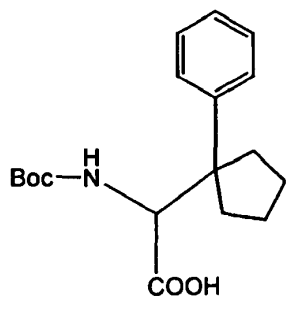
- 5 A un matraz de fondo redondo de 50 ml que contenía el compuesto de la Etapa 2 (0,72 g, 4,20 mmol) en 8 ml de agua a la que se le añadió NaCN (0,20 g, 4,20 mmol) seguido de NH_4Cl (0,20 g, 5,00 mmol). A esta mezcla de reacción se le añadió después metanol (8 ml) y la mezcla se dejó en agitación durante una noche. Después, la mezcla de reacción se extrajo con éter (2 x 15 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida, para dar el producto de Strecker.
- 10 A un matraz de fondo redondo de 100 ml que contenía el producto de Strecker se le añadieron 10 ml de HOAc y 10 ml de HCl conc. La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se concentró a presión reducida, para dar un sólido de color amarillo. El sólido se trituró con 5 ml de una mezcla 1:1 de éter y hexanos. El sólido de color blanco se trató con trietilamina (1,4 ml, 9,99 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,00 g, 4,60 mmol) en 50 ml de DMF. Después de 4 h el pH de la mezcla se ajustó a 9 con una solución saturada de Na_2CO_3 . Después de 3 h más de agitación, la mezcla se extrajo con 1:1 de éter y hexanos y la fracción acuosa se acidificó pH 2 con una solución al 5% de KHSO_4 . La fase acuosa se lavó con éter (2 x 40 ml) y los extractos orgánicos se secaron (MgSO_4) y se evaporaron para dar un aceite que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 8:92 de metanol: CH_2Cl_2 , para dar 0,3 g (23%) del aminoácido protegido con Boc en forma de un aceite claro (M-H, 318).

Ejemplo de referencia 65



20

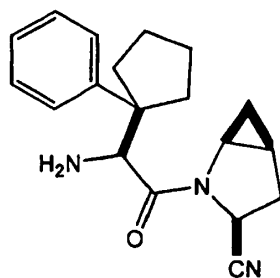
Etapa 1



La síntesis del compuesto de la Etapa 1 se describe en el procedimiento general H para la síntesis de Strecker de aminoácidos racémicos.

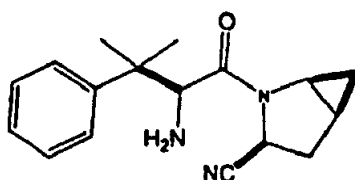
25

Etapa 2

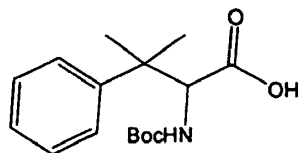


- 5 El compuesto del título del Ejemplo 65 se preparó por el acoplamiento peptídico del ciclopentilfenil aminoácido descrito en la Etapa 1 y el procedimiento general H seguido de deshidratación y desprotección como se describe en el procedimiento general C. EM (M+H) 310.

Ejemplo de referencia 66

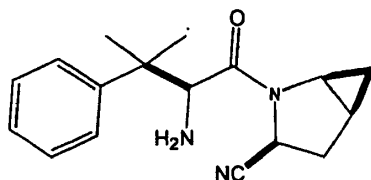


Etapa 1



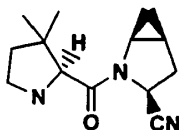
- 10 El compuesto de la Etapa 1 se preparó usando síntesis racémica de Strecker de acuerdo con el procedimiento general H a partir de ácido 2,2-dimetil-fenilacético.

Etapa 2



- 15 El compuesto del título en el Ejemplo 66 se preparó por el acoplamiento peptídico del dimetilfenil aminoácido descrito en la Etapa 1 seguido de deshidratación y desprotección como se describe en el procedimiento general C. EM (M+H) 284.

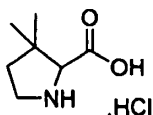
Ejemplo de referencia 67



Etapa 1

- 5 Se disolvió *N*-(benziloxicarbonil)succinimida (5,6 g, 22,4 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) y la solución se añadió a una solución agitada (0°C) y aminoácido de clorhidrato de aminomalonato de dietilo (5,0 g, 23,6 mmol) y trietilamina (13,4 ml, 95 mmol) en CH_2Cl_2 (125 ml). La solución resultante se agitó a 0°C durante 10 min y después a ta durante 1 h. La solución se lavó con ácido cítrico al 10% (2 x 50 ml), hidrogenocarbonato sódico al 10% (2 x 50 ml) y agua (50 ml) y después se secó (Na_2SO_4) y se evaporó, para dar *N*-benziloxicarbonilamino-malonato de dietilo en forma de un aceite incoloro, que cristalizó después de un periodo de reposo a 0°C (6,3 g) (CL/Masa ión +):310 (M+H).

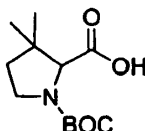
10 Etapa 2



- 15 El compuesto de la Etapa 1 (6,18 g, 20 mmol) se disolvió en etanol seco (30 ml) y se añadió a una solución de etóxido sódico (2,85 g, 8,8 m mol; solución al 21% p/p en etanol (6 ml). Se añadió una solución de 3-metil-2-butenal (1,68 g, 20 mmol) en etanol (12 ml) y la solución se agitó a 25°C durante 24 h. Después, se añadió ácido acético (0,56 ml) y la solución se hidrogenó a 344,74 kPa (50 psi) durante 24 h usando Pd al 10%/C (2,0 g) como catalizador. La solución se filtró, se evaporó y el residuo se cromatografió sobre sílice con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (9:1), para dar 2,2-dicarboetoxi-3,3-dimetil-pirrolidina (1,6 g) (CL/Masa, ión +): 244 (M+H).

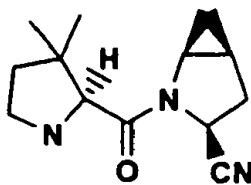
- 20 Este diéster (850 mg) se calentó a reflujo en ácido clorhídrico 5 M (10 ml)/TFA (1 ml) durante 8 h para dar, después de la evaporación, un sólido polvoriento de color blanco. La cristalización en metanol/éter dio clorhidrato de 3,3-dimetil-*d*-prolina (190 mg) en forma de cristales de color blanco p.f. $110\text{-}112^\circ\text{C}$.

Etapa 3



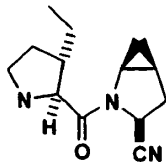
- 25 El compuesto de la Etapa 2 (173 mg, 0,97 mmol) se disolvió en DMF (3 ml)/agua (3 ml). A esta solución transparente se le añadieron trietilamina (0,46 ml, 3,18 mmol) y dicarbonato de di-*t*-butilo (0,23 g, 1,06 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. La solución se evaporó y el residuo se cromatografió sobre una columna de sílice usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{metanol}$ (9:1) como eluyente, para dar *t*-butiloxicarbonil-3,3-dimetil-*d*-prolina (200 mg) en forma de un aceite (CL/Masa, ión +): 244 (M+H).

Etapa 4



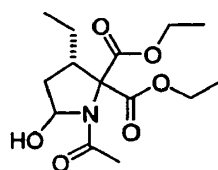
El compuesto del título en el Ejemplo 67 se preparó por el acoplamiento peptídico del aminoácido *t*-butiloxicarbonil-3,3-dimetil-*D*-prolina descrito en la Etapa 3 seguido de deshidratación y desprotección como se describe en el procedimiento general C. EM (M+H) 220.

Ejemplo de referencia 68



5

Etapa 1

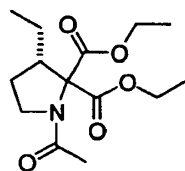


10

15

Se añadió etóxido sódico (940 mg de una solución al 21% en peso en etanol, 2,9 mmol) en etanol (2 ml) a una solución agitada de acetamidomalonato de dietilo (4,31 g, 19,8 mmol) en EtOH (23 ml) a *ta* en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C; y se añadió gota a gota *trans*-2-pentenal (1,51 g, 18,0 mmol) manteniendo la temperatura de la reacción a <5°C. Después de la adición, la reacción se dejó calentar a *ta*, se agitó durante 4 h y después se interrumpió con ácido acético (460 μ l). La solución se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (25 ml), se lavó con una solución al 10% de NaHCO₃ (2 x 5 ml) y salmuera y se secó (MgSO₄). La solución se filtró y se concentró hasta alcanzar un volumen de 10 ml, después se calentó a reflujo y se diluyó con hexano (20 ml). Después de la refrigeración a *ta*, el compuesto del título precipitó y se recogió, para dar 3,0 g (50%) del compuesto de la Etapa 1 (p.f. 106-109°C; LC/Masa: iones +, 324 M+Na).

Etapa 2

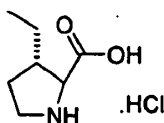


20

25

A una solución del compuesto de la Etapa 1 (2,87 g, 9,5 mmol) y trietilsilano (2,28 ml, 14,3 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) en atmósfera de argón se le añadió gota a gota TFA (7,35 ml, 95,3 mmol) con agitación mientras se mantenía la temperatura interna a 25°C por medio de un baño de hielo. Después de agitar durante 4 h a *ta*, la solución se concentró. El residuo se diluyó con CH₂Cl₂ (100 ml) y después se trató con H₂O (50 ml) y Na₂CO₃ sólido con agitación vigorosa hasta que la mezcla se hizo básica. La fase orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y después se concentró, para dar el compuesto de la Etapa 2 en forma de un aceite de color amarillo que se usó sin purificación adicional (LC/Masa: iones +, 308 M+Na).

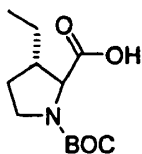
Etapa 3



30

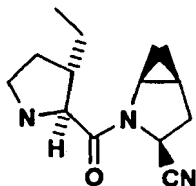
El compuesto de la Etapa 2 (3,73 g, 9,5 mmol) se suspendió en HCl 6 N (20 ml) y HOAc (5 ml) y se calentó a reflujo durante 20 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió, se lavó con EtOAc (20 ml) y después se concentró, para dar un aceite que cristalizó después de la trituración con éter, para dar el compuesto del título (1,2 g, 70,6%) (CL/Masa, ión +): 144 (M+H).

Etapa 4

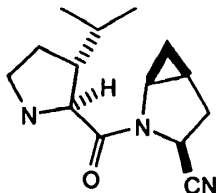


- 5 El compuesto de la Etapa 3 (692 mg, 3,76 mmol) se disolvió en acetona (12 ml)/agua (12 ml). A esta solución transparente se le añadieron trietilamina (1,9 ml, 12,8 mmol) y dicarbonato de di-*t*-butilo (928 mg, 4,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo se cromatografió sobre sílice con 1:9 de metanol:CH₂Cl₂, para dar el compuesto de la Etapa 4 en forma de un aceite (LC/Masa: iones +, 266 M+Na).

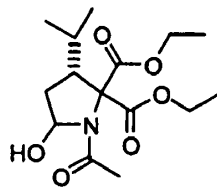
Etapa 5



- 10 El compuesto del Ejemplo 68 se preparó por acoplamiento peptídico del aminoácido de la Etapa 4 seguido de deshidratación y desprotección como se describe en el procedimiento general C (EM (M+H) 234).

Ejemplo de referencia 69

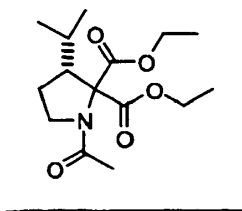
Etapa 1



- 15 Se añadió etóxido sódico (940 mg, 2,9 mmol; solución al 21% p/p en etanol) en etanol (2 ml) a una solución agitada de acetamidomalonato de dietilo (4,31 g, 19,8 mmol) en EtOH (23 ml) a ta en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C; y se añadió gota a gota 4-metil-2-pentalen (1,77 g, 18,0 mmol) manteniendo la temperatura de la reacción a < 5°C. Después de la adición, la reacción se dejó calentar a ta, se agitó durante 4 h y después se interrumpió con ácido acético (460 μl). La solución se concentró y el material restante se disolvió en EtOAc (25 ml).
 20 Los extractos orgánicos se lavaron con una solución al 10% de NaHCO₃ (2 x 5 ml) y salmuera y se secaron (MgSO₄). La solución se filtró y se concentró hasta alcanzar un volumen de 10 ml, después se calentó a reflujo y se trató con hexano (20 ml). Después de la refrigeración, el compuesto de la Etapa 1 precipitó y se recogió (3,3 g) (CL/Masa, ión +): 338 (M+Na).

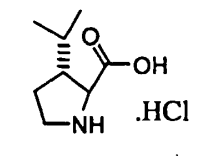
25

Etapa 2



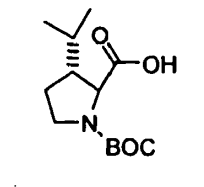
5 A una solución del compuesto de la Etapa 1 (3,0 g, 9,5 mmol) y trietilsilano (2,28 ml, 14,3 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) en atmósfera de argón se le añadió gota a gota TFA (7,35 ml, 95,3 mmol) con agitación mientras se mantenía la temperatura interna a 25°C , por medio de un baño de hielo. Después de agitar durante 4 h a ta, la solución se concentró y el residuo se diluyó con creels (100 ml) y después se trató con H_2O (50 ml) y Na_2CO_3 sólido con agitación vigorosa hasta que la mezcla se hizo básica. La fase orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4), se filtró y después se concentró, para dar el compuesto del título en forma de un aceite que se usó sin purificación adicional (LC/Masa: iones +, 300 M+H).

10 Etapa 3



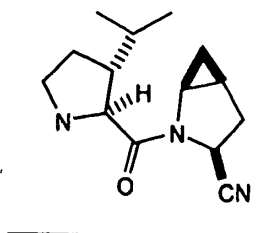
15 El compuesto de la Etapa 2 (3,8 g, 9,5 mmol) se suspendió en HCl 6 N (20 ml) y HOAc (5 ml) y se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió, se lavó con EtOAc (20 ml) y después se concentró, para dar un aceite que cristalizó después de la trituración con éter, para dar el compuesto de la Etapa 3 (1,4 g, 76,0%). CL/Masa: iones +, 158 (M+H).

Etapa 4



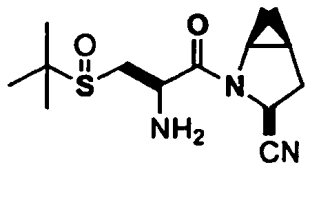
20 El compuesto de la Etapa 3 (728 mg, 3,76 mmol) se disolvió en una solución 1:1 de acetona/agua (24 ml). A esta solución transparente se le añadieron trietilamina (1,9 ml, 12,8 mmol) y dicarbonato de di-*t*-butilo (928 mg, 4,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. La solución se evaporó y el residuo se cromatógrafió sobre una columna de sílice usando CH_2Cl_2 /metanol (9:1) como eluyente, para dar el compuesto del título en forma de un aceite (CL/Masa, ión +): 258 (M+H).

Etapa 5

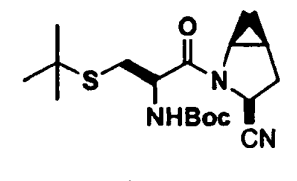


25 El compuesto del Ejemplo 69 se preparó por acoplamiento peptídico del aminoácido de la Etapa 4 seguido de deshidratación y desprotección como se describe en el procedimiento general C (EM (M+H) 248).

Ejemplo de referencia 70

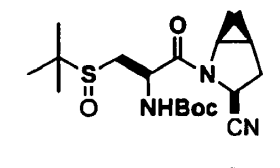


Etapa 1



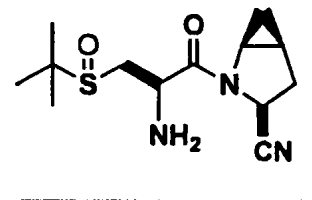
- 5 El compuesto de la Etapa 1 se preparó por el procedimiento descrito en el Procedimiento General C partiendo de *N*-Boc-*S*-*t*-butilcisteína.

Etapa 2

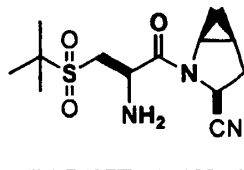


- 10 Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con una barra de agitación magnética y entrada de N₂ se cargó con el compuesto de la Etapa 1 (78 mg, 0,21 mmol) y cloroformo (3 ml). La mezcla se enfrió a 0°C y se trató con ácido *m*-cloroperoxibenzoico (85 mg, 0,44 mmol) en CHCl₃ (2 ml). Después de 3 h, la solución se diluyó con CHCl₃ (7 ml), se lavó con NaHCO₃ al 5% (2 x 5 ml) y H₂O y se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente dio el sulfóxido en bruto (100 mg), que se usó sin purificación adicional (CL/Masa, iones +): 384 (M+H).

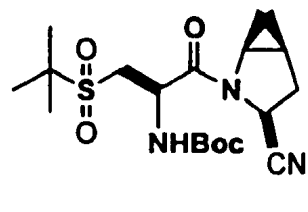
Etapa 3



- 15 Se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml) a una solución enfriada (0°C) del compuesto de la Etapa 2 (100 mg, 0,26 mmol) en 5 ml de CH₂Cl₂. Después, la solución se agitó a 0°C durante 1,5 h, se diluyó con CH₂Cl₂ (5 ml) y se concentró a presión reducida, para dar un aceite pegajoso. El producto se purificó por cromatografía preparativa en columna de fase inversa sobre una columna YMC S5 ODS de 20 x 100 mm, para dar el compuesto del título del Ejemplo 70, 17 mg, 16%. Condiciones de purificación: gradiente de elución de metanol al 10%/agua/TFA al 0,1% a metanol al 90%/agua/TFA al 0,1% durante 15 min, 5 min mantenido a metanol al 90%/agua/TFA al 0,1%. Caudal: 20 ml/min. Longitud de onda de detección: 220. Tiempo de Retención 10 Min (CL/Masa, ión +): 284 (M+H).

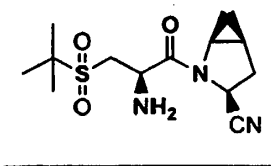
Ejemplo de referencia 71

Etapa 1



- 5 Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con una barra de agitación magnética y entrada de N₂ se cargó con el compuesto del Ejemplo 70, Etapa 1 (78 mg, 0,21 mmol) en cloroformo (3 ml). La mezcla se enfrió a 0°C y se trató con ácido *m*-cloroperoxibenzoico (144 mg, 0,84 mmol) en CHCl₃ (2 ml). Después de 30 min a ta, la solución se diluyó con CHCl₃ (7 ml), se lavó con NaHCO₃ al 5% (2 x 10 ml) y H₂O y se secó sobre Na₂SO₄. La retirada del disolvente dio la sulfona en bruto (100 mg), que se usó sin purificación adicional (CL/Masa, ión +): 344 (M+H-Bu).

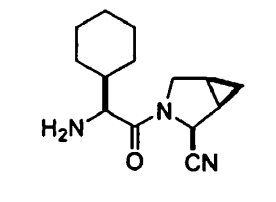
10 Etapa 2



- 15 Se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml) a una solución enfriada (0°C) y agitada del compuesto de la Etapa 1 (100 mg, 0,26 mmol) en 5 ml de CH₂Cl₂. La solución se agitó a 0°C durante 30 min, se diluyó con CH₂Cl₂ (5 ml) y se concentró a presión reducida, para dar un aceite pegajoso. El producto se purificó por cromatografía preparativa en columna de fase inversa sobre una columna YMC S5 ODS de 20 x 100 mm, para dar el compuesto del título, 14 mg, 17%. Condiciones de purificación: gradiente de elución de metanol al 10%/agua/TFA al 0,1% a metanol al 90%/agua/TFA al 0,1% durante 15 min. 5 min mantenido a metanol al 90%/agua/TFA al 0,1%. Caudal:20 ml/min. Longitud de onda de detección: 220. Tiempo de Retención 10 min. (CL/Masa, ión +): 300 (M+H).

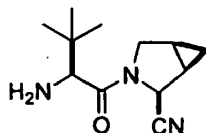
Ejemplo de referencia 72

- 20 El compuesto del título se preparó siguiendo un procedimiento publicado (Sasaki et al. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 3149, Sasaki et al. Tetrahedron 1994, 50, 7093) usado para sintetizar carboxilato de (2S,3R,4S)-*N*-Boc-3,9-metano-*L*-prolina. La amida correspondiente se preparó por el procedimiento general A y se desprotegió con TFA, para dar la sal TFA también como se describe en el procedimiento general A.

25 **Ejemplo de referencia 73**

El compuesto del título se preparó por acoplamiento del *N*-trifluoroacetato de (2*S*,3*R*,4*S*)-3,4-metano-*L*-prolina carboxamida descrito en el Ejemplo 72 con *L*-ciclohexilglicina y después se deshidrató, para dar la amida con POCl₃/imidazol y se desprotegió (nitrógeno *N*-terminal) con TFA usando el procedimiento general C (FAB MH+ 248).

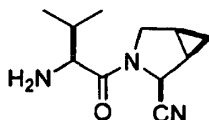
Ejemplo de referencia 74



5

El compuesto del título se preparó por acoplamiento del *N*-trifluoroacetato de (2*S*,3*R*,4*S*)-3,4-metano-*L*-prolina carboxamida descrito en el Ejemplo 72 con *L*-*tert*-butilglicina y después se deshidrató, para dar la amida con POCl₃/imidazol y se desprotegió (nitrógeno *N*-terminal) con TFA usando el procedimiento general C (FAB MH+ 222).

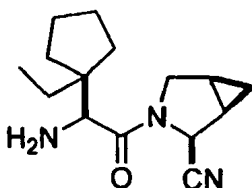
Ejemplo de referencia 75



10

El compuesto del título se preparó por acoplamiento del *N*-trifluoroacetato de (2*S*,3*R*,4*S*)-3,4-metano-*L*-prolina carboxamida descrito en el Ejemplo 72 con *L*-valina y después se deshidrató, para dar la amida con POCl₃/imidazol y se desprotegió (nitrógeno *N*-terminal) con TFA usando el procedimiento general C (FAB MH+ 207).

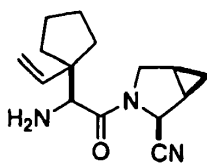
Ejemplo de referencia 76



15

El compuesto del título se preparó por acoplamiento del *N*-trifluoroacetato de (2*S*,3*R*,4*S*)-3,4-metano-*L*-prolina carboxamida descrito en el Ejemplo 72 con la *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(1'etilciclopentil)glicina descrita en el Procedimiento General B y después se deshidrató, para dar la amida con POCl₃/imidazol y se desprotegió (nitrógeno *N*-terminal) con TFA usando el procedimiento general C (FAB MH+ 262).

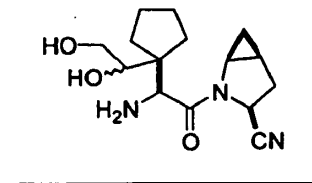
Ejemplo de referencia 77



El compuesto del título se preparó por acoplamiento del *N*-trifluoroacetato de (2*S*,3*R*,4*S*)-3,4-metano-*L*-prolina carboxamida descrito en el Ejemplo 72 con la *N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-(1'vinilciclopentil)glicina descrita en el Procedimiento General B y después se deshidrató, para dar la amida con POCl₃/imidazol y se desprotegió (nitrógeno *N*-terminal) con TFA usando Procedimiento General C (FAB MH+ 260).

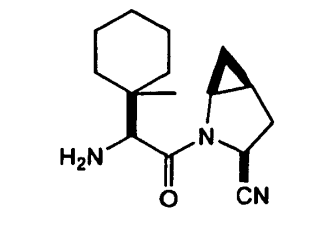
25

Ejemplo de referencia 78



5 Se disolvió la *N*-[[(*S*)-ciclopentilvinil]-*N*-*tert*-butoxicarbonilglicinil]-(*2S,4S,5S*)-2-ciano-4,5-metano-*L*-prolilamida (70 mg, 0,19 mmol) descrita en el Procedimiento General C, Etapa 2 en una mezcla de 2 ml de *t*-BuOH/3 ml de THF y se añadió *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (33 mg, 0,28 mmol) seguido de tetraóxido de osmio (0,1 mmol, 50 mol%). La reacción se interrumpió con 1 ml de Na₂SO₃ acuoso al 10%, se recogió en EtOAc, se lavó con 5 ml de H₂O, se secó (Na₂SO₄), se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH al 5%/CH₂Cl₂), para dar 41 mg (55%) del diol protegido en forma de un aceite. El compuesto del título se obtuvo por desprotección de la funcionalidad de amina con TFA de acuerdo con Procedimiento General C (FAB MH+ 294).

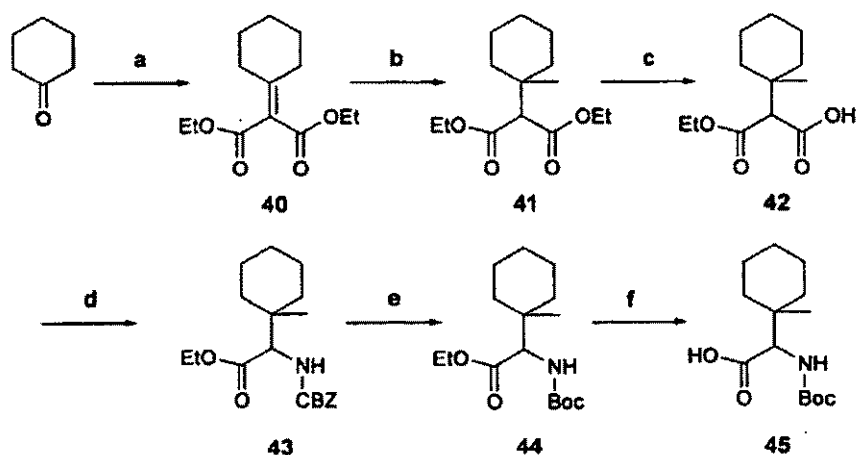
10 Ejemplo de referencia 79



Procedimiento General I: Síntesis de aminoácidos cuaternarios por Adición de Michael para dar Malonatos seguido de Hidrólisis Selectiva y Redispersión de Curtius. Ejemplos 79-84.

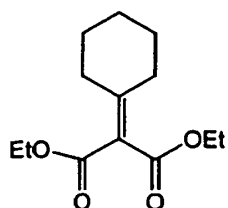
15 La ciclohexanona y el dietilmalonato experimentaron condensación de Knoevenagel mediada por tetracloruro de titanio en THF y CCl₄, para dar **40**. La adición de Grignard mediada por Cobre (I) de bromuro de metilmagnesio dio **41** que se saponificó selectivamente para dar **42**. La redispersión de Curtius con alcohol bencílico dio **43** que se convirtió en **44** por un protocolo de desprotección-protección convencional. El éster **44** se saponificó, para dar el aminoácido cuaternario **45**.

Esquema 11. Procedimiento General I



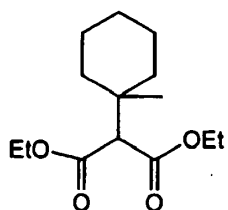
20 a. THF, CCl₄, TiCl₄, malonato de dietilo, 0°C, piridina, THF, de 0°C a TA, 72 h b. MeMgBr, CuI, Et₂O, 0°C c. NaOH 1 N, EtOH, TA durante 6 días d. Ph₂PON₃, TEA, de TA a la temperatura de reflujo a TA, BnOH e. Pd(OH)₂/C, EtOAc; (Boc)₂O, K₂CO₃, THF f. NaOH 1 N, dioxano

Etapa 1



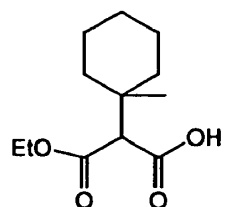
De acuerdo con el procedimiento bibliográfico (Tetrahedron 1973, 29, 435), una mezcla de tetrahidrofurano seco (400 ml) y tetracloruro de carbono seco (50 ml) se enfrió a 0°C (baño de hielo-sal) y se trató con tetracloruro de titanio (22,0 ml, 0,2 mol). La suspensión de color amarillo resultante se agitó a 0°C durante 5 min, se trató secuencialmente con ciclohexanona (10,3 ml, 0,1 mol) y malonato de dietilo destilado (15,2 ml, 0,1 mol) y después se agitó a 0°C durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se trató con una solución de piridina seca (32 ml, 0,40 mol) en THF seco (60 ml) y se agitó a 0°C durante 1,0 h y después a ta durante 72 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml), se agitó durante 5 min y después se extrajo con éter (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro sódico saturado (100 ml), bicarbonato sódico saturado (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida usando EtOAc al 5% en hexano dio el compuesto de la Etapa 1 en forma de un aceite de color amarillo claro. Rendimiento: 5,25 g (22%). EM (M + Na) 263.

Etapa 2



De acuerdo con la bibliografía (Org. Syn. VI, 442, 1988; Liebigs Ann. Chem. 1981, 748), una mezcla de yoduro de metilmagnesio 3,0 M (3,1 ml, 9,36 mmol) y cloruro de cobre (9,0 mg) se agitó a 0°C (baño de hielo-sal en agua) se trató con una solución del compuesto de la Etapa 1 (1,5 g, 6,24 mmol) en éter seco (1,8 ml) durante 5 min y se agitó a 0°C durante 1 h y después a ta durante 40 min. La mezcla se añadió lentamente a una suspensión de hielo y agua (15 ml), se trató gota a gota con HCl al 10% (3,7 ml) y después se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con tiosulfato sódico al 1% (2,0 ml) y cloruro sódico saturado (2,0 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice usando éter al 5% en hexano (1,0 l) dio el compuesto de la Etapa 2 en forma de un jarabe transparente. Rendimiento: 1,09 g, (68%). EM (M+H) 257.

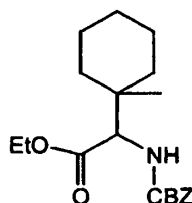
Etapa 3



Una solución del compuesto de la Etapa 2 (1,09 g, 4,03 mmol) en una mezcla de metanol (5,4 ml) y agua (2,7 ml) se trató con hidróxido sódico 1 N (4,84 ml, 4,84 mmol o 1,2 equiv.) y se agitó a ta durante 6 días. La mezcla de reacción aún mostraba la presencia de material de partida, así que se añadió THF (4,0 ml) y la mezcla entera se agitó durante 2 días más. La solución se evaporó a sequedad y el jarabe resultante se repartió entre agua (8,0 ml) y éter (15 ml). La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (4,8 ml) a pH 2-3 y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10,0 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron, para dar el compuesto de la Etapa 3 en forma de un jarabe pegajoso. Rendimiento: 875 mg, (95,1%). EM (M + H) 229.

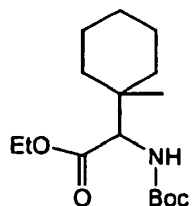
O, como alternativa: pueden hidrolizarse soluciones del diéster en una mezcla de etanol, THF, dioxano y agua o mezclas de los mismos, con hidróxido sódico.

Etapa 4



5 De acuerdo con la bibliografía (J. Org. Chem 1994, 59, 8215), una solución del compuesto de la Etapa 3 (0,875 g, 3,83 mmol) en benceno seco (4,0 ml) se trató con trietilamina (0,52 ml, 3,83 mmol) y difenilfosforil azida (0,85 ml, 3,83 mmol), se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 1 h y se enfrió a ta. La solución se trató con alcohol bencílico (0,60 ml, 5,75 mmol o 1,5 equiv.), se calentó a reflujo durante 17 h, se enfrió y después se diluyó con éter (40 ml). La solución se lavó con ácido cítrico acuoso al 10% (2 x 3 ml), extrayendo de nuevo el lavado de ácido cítrico con éter (40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato sódico al 5% (2 x 3 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice del producto en bruto con EtOAc al 10% en hexano (1,0 l) dio el compuesto de la Etapa 4 en forma de un jarabe pegajoso transparente. Rendimiento: 1,15 g (90%). MS(M+H) 334.

Etapa 5

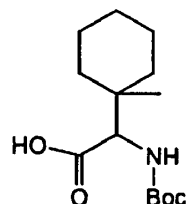


15 Una solución del compuesto de la Etapa 4 (1,15 g, 3,46 mmol) en EtOAc (60 ml) se trató con hidróxido de paladio sobre carbono (298 mg) y se hidrogenó a ta durante 20 h. La mezcla se filtró a través de una capa de celite, después la capa se lavó bien con EtOAc (3 x 25 ml) y después el filtrado se concentró, para dar la amina libre. Una solución de la amina en tetrahidrofurano (12 ml) y agua (12 ml) se trató con dicarbonato de di-*t*-butilo (1,0 g, 4,58 mmol o 1,48 equiv.) y carbonato potásico (854 mg, 6,18 mmol o 2,0 equiv.) y después se agitó a ta durante 20 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (8 ml) y éter dietílico (3 x 40 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (8 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida del producto en bruto con EtOAc al 10% en hexano (1 l) dio el compuesto de la etapa 5 en forma de un jarabe pegajoso transparente. Rendimiento: 1,18 g (100%). EM: (M+H) 300.

25 También pueden emplearse otros procedimientos, por ejemplo: de acuerdo con Tetrahedron Lett. 1988, 29, 2983, donde una solución del carbamato de bencilo en etanol puede tratarse con trietilsilano (2 equiv.), dicarbonato de di-*t*-butilo (1,1 equiv.), acetato de paladio catalítico y trietilamina (0,3 equiv.), para dar la amina protegida con BOC en la manera de "un solo recipiente".

O, como alternativa: Pueden someterse soluciones del carbamato de bencilo en metanol a hidrogenólisis en presencia de dicarbonato de di-*t*-butilo, para dar la amina protegida con BOC en la manera de "un solo recipiente".

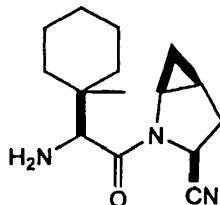
Etapa 6



30 Una solución del compuesto de la Etapa 5 (1,18 g, 3,09 mmol) en dioxano (8,0 ml) se trató con hidróxido sódico 1 N (9,1 ml, 9,1 mmol o 3,0 equiv.) y se agitó a 60°C (baño de aceite) durante 28 h. La mezcla de reacción se concentró, para dar un jarabe que se disolvió en agua (15 ml) y se extrajo con éter (25 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 2-3

con ácido clorhídrico 1 N (9,2 ml) y después se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro sódico saturado (10 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron, para dar el compuesto de la Etapa 6 en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 808 mg (96%). EM (M+H) 272.

Etapa 7

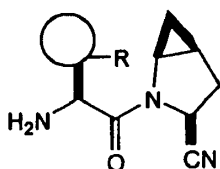


5

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la Etapa 6 de acuerdo con el procedimiento del Procedimiento General C, donde se acopló el aminoácido, la amida se deshidrató y el grupo protector se retiró, para dar el compuesto del título. EM (M+H) 262.

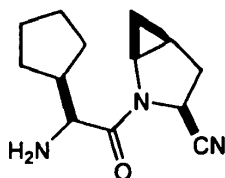
10 Los compuestos 90-100 se prepararon por el Procedimiento General I y Procedimiento General C partiendo de ciclohexanona, ciclopentanona y ciclobutanona, y empleando haluros de metil-, etil-, alil- y propilmagnesio como reactivos de Grignard.

Tabla 5

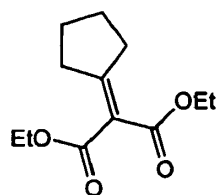


Ejemplo de referencia	Cicloalcano	R	Datos de EM M+H
79	ciclohexano	Metilo	262
80	ciclohexano	Etilo	276
81	ciclopentano	Metilo	248
82	ciclopentano	Alilo	274
83	ciclopentano	Propilo	276
84	ciclobutano	Metilo	234

15 **Ejemplo de referencia 85**

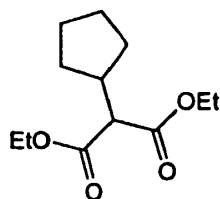


Etapa 1



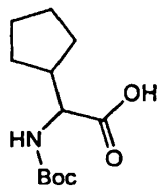
- 5 De acuerdo con el Ejemplo 79: Una mezcla de tetracloruro de carbono seco (50 ml) se enfrió a 0°C (baño de hielo-sal) y se trató con tetracloruro de titanio (11,0 ml, 0,1 mol). La suspensión de color amarillo resultante se agitó a 0°C durante 5 min, se trató secuencialmente con ciclopentanona (4,42 ml, 0,05 mol) y malonato de dietilo destilado (7,6 ml, 0,05 mol) y después se agitó a 0°C durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se trató con una solución de piridina seca (16 ml, 0,20 mol) en THF seco (30 ml) y se agitó a 0°C durante 1,0 h y después a ta durante 20 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml), se agitó durante 5 min y después se extrajo con éter (2 x 100 ml).
- 10 Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro sódico saturado (50 ml), bicarbonato sódico saturado (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida usando EtOAc al 5% en hexano dio el compuesto de la Etapa 1 en forma de un aceite de color amarillo claro. Rendimiento: 7,67 g (68%). EM (M + H) 226.

Etapa 2



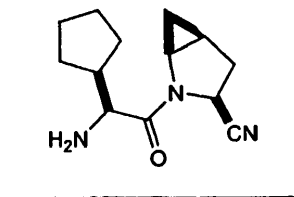
- 15 Una solución del compuesto de la Etapa 1 (1,00 g, 4,42 mmol) en metanol (50 ml) se trató con Pd al 10%/C (0,20 g, 10 mol%) y se hidrogenó (presión de globo) a ta durante 20 h. La mezcla se diluyó con metanol y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con EtOAc al 7% en hexanos, para dar 0,84 g (91%) del compuesto de la Etapa 2. EM (M+H) 229.

Etapa 3



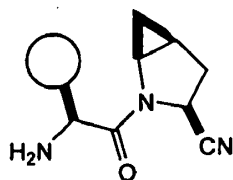
- 20 El compuesto de la Etapa 3 se preparó por el procedimiento indicado en el Procedimiento General H, donde el éster experimentó hidrólisis, Redistribución de Curtius, intercambio de grupos protectores y de nuevo hidrólisis del éster final.

Etapa 4



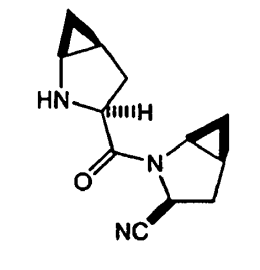
5 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la Etapa 3 de acuerdo con el procedimiento en el Procedimiento General C, donde se acopló el aminoácido, la amida se deshidrató y el grupo protector se retiró, para dar el compuesto del título. EM (M+H)234.

Los Ejemplos 86 y 87 se prepararon por los procedimientos usados para el Ejemplo 85, partiendo de ciclohexanona y ciclobutanona, respectivamente.

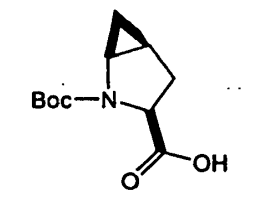


Ejemplo de referencia	Cicloalcano	Espec. de Masas M+H
85	ciclopentilo	234
86	ciclohexilo	248
87	ciclobutilo	220

10 **Ejemplo de referencia 89**

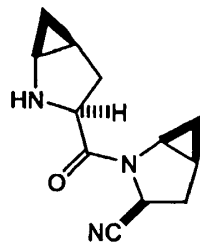


Etapa 1



El compuesto de la Etapa 1 se preparó en el la Etapa 1 del Ejemplo 6.

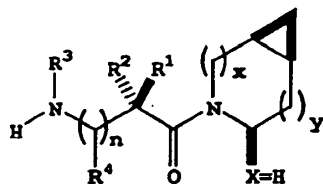
Etapa 2



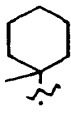
5 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto de la Etapa 1 de acuerdo con Procedimiento General C, donde el ácido carboxílico experimentó un acoplamiento peptídico, deshidratación de la amida y retirada del grupo protector. EM (M+H) 218.

Ejemplos 90 a 99

Los Ejemplos de los compuestos en los que X = H incluyen los siguientes compuestos que pueden prepararse empleando procedimientos como los descritos anteriormente en el presente documento.

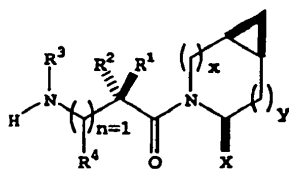


Nº de Ej.	n	x	y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
90	0	0	1	<i>t</i> -Bu	H	H	-
91	0	0	1	adamantilo	H	H	-
92	0	0	1		H	H	-
93	0	0	1		H	Me	-
94	0	1	0	<i>t</i> -Bu	H	H	-
95	0	1	0	adamantilo	H	H	-
96	0	1	0		H	H	-
97	0	1	0		H	Me	-

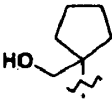

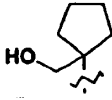
Nº de Ej.	n	x	y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
							
98	1	0	1	H	H	H	<i>t</i> -Bu
99	1	1	0	Me	H	H	<i>t</i> -Bu

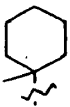
Ejemplos de referencia 100 a 107 y Ejemplos 108 y 109

Ejemplos de los compuestos en los que $n = 1$ incluyen los siguientes compuestos que pueden prepararse empleando procedimientos como los descritos anteriormente en el presente documento.



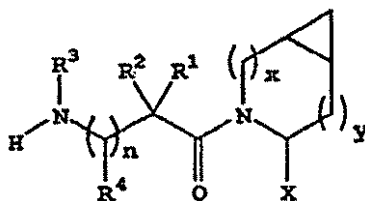
5

Nº de Ej.	X	x	y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
100	CN	0	1	H	H	H	<i>t</i> -Bu
101	CN	0	1	H	H	H	adamantilo
102	CN	0	1	H	Me	H	
03	CN	0	1		H	Me	H
104	CN	1	0	<i>t</i> -Bu	H	H	H
105	CN	1	0	adamantilo	H	H	Me
106	CN	1	0		Et	H	H
107	CN	1	0	H	H	Me	

Nº de Ej.	X	x	y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
							
108	H	0	1	<i>t</i> -Bu	H	H	H
109	H	1	0	Me	H	H	<i>t</i> -Bu
*Ejemplo de referencia							

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura.



5 en la que x es 0 o 1 e y es 0 o 1, con la condición de que

x = 1 cuando y = 0 y

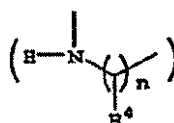
x = 0 cuando y = 1; y en la que

n es 0 o 1;

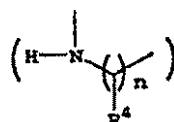
X es H;

10 R¹ R², R³ y R⁴ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, bicicloalquilo, tricicloalquilo, alquilocicloalquilo, hidroxialquilo, hidroxialquilocicloalquilo, hidroxicicloalquilo, hidroxibicicloalquilo, hidroxitricicloalquilo, bicicloalquilalquilo, alquiltioalquilo, arilalquiltioalquilo, cicloalqueno, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilalquilo; todos opcionalmente sustituidos a través de átomos de carbono disponibles con 1, 2, 3, 4 ó 5
15 grupos seleccionados entre hidrógeno, halo, alquilo, polihaloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, polihaloalcoxi, alcocarbonilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, policicloalquilo, heteroarilamino, arilamino, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, ciano, amino, amino sustituido, alquilamino, dialquilamino, tiol, alquiltio, alquilcarbonilo, acilo, alcocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilcarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, alcoxycarbonilamino, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, sulfonamido o sulfonilo;

y R¹ y R³ pueden tomarse opcionalmente juntos para formar -(CR⁵R⁶)_m- en la que m es de 2 a 6, y R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidroxilo, alcoxi, H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, halo, amino, amino sustituido, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alcocarbonilamino, ariloxycarbonilamino, alcocarbonilo, ariloxycarbonilo o alquilaminocarbonilamino, o R¹ y R⁴ pueden tomarse
25 opcionalmente juntos para formar -(CR⁷R⁸)_p- en la que p es de 2 a 6, y R⁷ y R⁸ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidroxilo, alcoxi, ciano, H, alquilo; alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, halo, amino, amino sustituido, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, alcocarbonilamino, ariloxycarbonilamino, alcocarbonilo, ariloxycarbonilo o alquilaminocarbonilamino, u opcionalmente R¹ y R³ junto con



forman un anillo de 5 a 7 miembros que contiene un total de 2 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O, S, SO o SO₂; u opcionalmente R¹ y R³ junto con



35 forman un anillo cicloheteroalquilo de 4 a 8 miembros en el que el anillo cicloheteroalquilo tiene un anillo arilo opcional condensado con él o un anillo cicloalquilo de 3 a 7 miembros opcional condensado con él; con la condición de que cuando x es 1 e y es 0, n es 0 y uno de R¹ y R² es H y el otro es metilo, por tanto R³ es distinto a piridi-2-ilo;

40 en el que:

el término "alquilo" o "alk", solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo de hidrocarburo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono.

el término "cicloalquilo", solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo de hidrocarburo cíclico que contiene de 1 a 3 anillos y de 3 a 20 átomos de carbono.

el término "cicloalqueno", solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo de hidrocarburo cíclico que contiene de 3 a 12 átomos de carbono.

5 el término "alqueno", solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo de hidrocarburo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono.

el término "alquino", solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo de hidrocarburo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono.

10 el término "arilo", solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo aromático monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 10 átomos de carbono.

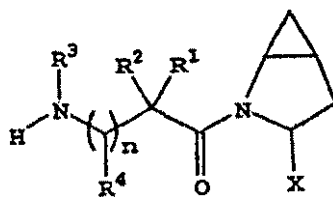
el término "cicloheteroalquilo", solo o como parte de otro grupo, se refiere a un anillo de 5, 6 ó 7 miembros que tiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

el término "heteroarilo", solo o como parte de otro grupo, se refiere a un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y

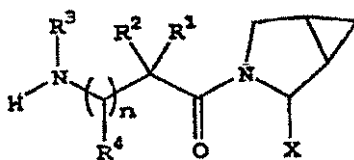
15 el término "amino sustituido" se refiere a un grupo amino sustituido con uno o dos sustituyentes, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo y tioalquilo, o dichos sustituyentes pueden tomarse junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar 4-morfolinilo, 4-tiamorfolinilo, 1-piperazinilo, 4-alkil-1-piperazinilo, 4-arilalkil-1-piperazinilo, 4-diarilalkil-1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo o 1-azepinilo; incluyendo todos sus estereoisómeros;

y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y todos sus estereoisómeros.

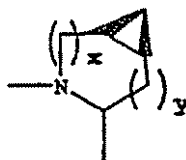
2. El compuesto como se define en la reivindicación 1 que tiene la estructura:



3. El compuesto como se define en la reivindicación 1 que tiene la estructura:



25 4. El compuesto como se define en la reivindicación 1, en el que el ciclopropilo condensado con la pirrolidona tiene la configuración:



30 5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

35 6. Un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para uso en el tratamiento de diabetes, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia o niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos o glicerol, obesidad, Síndrome X, síndrome dismetabólico, complicaciones de la diabetes, hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia, aterosclerosis, alteraciones de la homeostasis de la glucosa, tolerancia alterada a la glucosa, infertilidad, síndrome de ovario poliquístico, trastornos del crecimiento, debilidad, artritis, rechazo de aloinjertos en trasplantes, enfermedades autoinmunitarias, SIDA, enfermedades intestinales, síndrome intestinal inflamatorio, anorexia nerviosa, osteoporosis o una enfermedad inmunomoduladora o una enfermedad inflamatoria del intestino crónica.

40 7. Uso de un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para uso en el tratamiento de diabetes, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia o niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos o glicerol, obesidad, Síndrome X, síndrome dismetabólico, complicaciones de la diabetes,

5 hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia, aterosclerosis, alteraciones de la homeostasis de la glucosa, tolerancia alterada a la glucosa, infertilidad, síndrome de ovario poliquístico, trastornos del crecimiento, debilidad, artritis, rechazo de aloinjertos en trasplantes, enfermedades autoinmunitarias, SIDA, enfermedades intestinales, síndrome intestinal inflamatorio, anorexia nerviosa, osteoporosis o una enfermedad inmunomoduladora o una enfermedad inflamatoria del intestino crónica.

8. El uso de acuerdo con la reivindicación 7 para el tratamiento de la diabetes de tipo II y/o la obesidad.